

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Sepiapterin

**Neues Anwendungsgebiet: Hyperphenylalaninämie bei
erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit
Phenylketonurie**

Datum der Veröffentlichung: 15. Oktober 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	14
2.3.1 Mortalität	15
2.3.2 Morbidität	16
2.3.3 Lebensqualität	19
2.3.4 Sicherheit	19
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	21
2.4 Statistische Methoden	21
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	23
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	25
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	25
3.2 Mortalität	28
3.3 Morbidität	28
3.4 Lebensqualität	29
3.5 Sicherheit	29
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	31
4.1 Design und Methodik der Studie	31
4.2 Zulassungspopulation und Anwendungsgebiet	33
4.3 Zusammenfassende Einschätzung zum Verzerrungspotential und der Ergebnissicherheit	34
4.4 Mortalität	35
4.5 Morbidität	35
4.6 Lebensqualität	35
4.7 Sicherheit	36
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	38
Referenzen	39
Anhang	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Empfohlene Dosis basierend auf Alter und Körpergewicht gemäß Fachinformation.	8
Tabelle 2:	Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie 003	9
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention Sepiapterin	13
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 003	15
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 003; Studienabschnitt Teil 2 (RCT)	21
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Studie 003, Studienabschnitt Teil 2 (RCT)	23
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 003, Studienabschnitt Teil 2 (RCT)	24
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben; Studie 003 (Datenschnitt: 11. Mai 2023)	25
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, FAS (Datenschnitt: 11. Mai 2023)	25
Tabelle 11:	Änderung der Phe-Konzentration im Blut im Vergleich zur Baseline; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, FAS (Datenschnitt: 11. Mai 2023)	28
Tabelle 12:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11. Mai 2023)	29
Tabelle 13:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11. Mai 2023)	30
Tabelle 14:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, FAS/Sicherheitspopulation	38
Tabelle 15:	Geschätzte tägliche Phe-Aufnahme; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, FAS (Datenschnitt: 11. Mai 2023)	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie 003 [9]	13
---	----

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
BMI	Body-Mass-Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOS	End of Study
EPAR	European Public Assessment Report
ETV	Early-Termination-Visite
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomerular Filtration Rate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPA	Hyperphenylalaninämie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
LTE	Long-Term Extension
Med.	Medikamentös
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PAH	Phenylalaninhydroxylase
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Sepiapterin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sepiapterin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report (EPAR)), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sepiapterin in seiner Sitzung am 07. Oktober 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Juli 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Oktober 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Sepiapterin (Sephience™) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [11]:

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

Gemäß Fachinformation ist die zugelassene Dosierung (mg/kg/Tag) für die einmal tägliche orale Verabreichung abhängig vom Alter und Körpergewicht (siehe Tabelle 1). Die empfohlene Höchstdosis beträgt 60 mg/kg/Tag, welches gleichzeitig die empfohlene Dosis bei Patienten im Alter ab 2 Jahren darstellt. 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 gemäß Fachinformation

Alter	Empfohlene Dosis: (mg/kg) Sepiapterin (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
≥ 2 Jahre	60 mg/kg/Tag

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
Studie PTC923- MD-003-PKU ¹⁾²⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EMA [1].

²⁾ Teilnehmende der Studie 003 ab 2 Jahren mit Ansprechen in Studienabschnitt Teil 1 sowie aus anderen Studien zu Sepiapterin hatten die Möglichkeit im Anschluss an der offenen, einarmigen Langzeitnachsbeobachtungsstudie (LTE) 004 (PTC923-MD-004-PKU) teilzunehmen [6,7]. Teilnehmende der Studie 003 unter 2 Jahren mit Ansprechen in Studienabschnitt Teil 1 nahmen nicht an Studienabschnitt Teil 2 der Studie 003 teil und konnten direkt in die LTE 004 übergehen. Der pU zieht die Studie 004 nicht zur Nutzenbewertung heran. Es liegen keine geeigneten Ergebnisse für Teilnehmende unter 2 Jahren oder gesonderte Langzeitnachsbeobachtungsdaten für Teilnehmende aus der Studie 003 ab 2 Jahren vor [7].

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; LTE: Langzeitnachsbeobachtungsstudie; PKU: Phenylketonurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Sepiapterin herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Sepiapterin [5]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1,2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 003 [8,9,10]
- Fachinformation zu Sepiapterin [11]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Sepiapterin im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie PTC923-MD-003-PKU (003). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 3 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie 003

Charakteristikum	Beschreibung 003
Design und Studienablauf	Design Globale, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sepiapterin vs. Placebo in Personen aller Altersgruppen mit PKU. Studienabschnitt Teil 1: nicht verblindete Untersuchung des Ansprechens Während Studienabschnitt Teil 1 wird 14 Tage lang ohne Verblindung die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Studienabschnitt Teil 2 untersucht. Alle Teilnehmenden erhalten die altersentsprechenden Dosierungen von Sepiapterin für 14 Tage.

Charakteristikum	Beschreibung 003
	Teilnehmende ≥ 2 Jahre, die im Rahmen der 14-tägigen Therapie eine Reduktion der Phenylalanin-(Phe-)Werte im Blut von $\geq 15\%$ erlebten, wurden als Responder klassifiziert und gingen in Studienabschnitt Teil 2 über.¹⁾ Studienabschnitt Teil 2: doppelblinde Studie mit 1:1 Randomisierung Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre <u>und</u> mit einem Ansprechen in Studienabschnitt Teil 1 wurden auf die Arme Sepiapterin-Behandlung oder Placebo für 42 Tage (6 Wochen) randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1). Non-Responder jeglichen Alters aus Teil 1 sowie Responder unter 2 Jahren wurden von Studienabschnitt Teil 2 ausgeschlossen.²⁾ Studienablauf (siehe Abbildung 1) • Screening: bis zu 45 Tage • 30 bzw. 7 Tage Auswaschphase bei Personen unter Pegvaliase bzw. BH₄-Supplementierung³⁾ • Teil 1 – Testung auf Response⁴⁾ ggü. Sepiapterin mit anschließender mind. 2-wöchiger Auswaschphase: 28–35 Tage • Teil 2 – randomisierte Behandlungsphase: 42 Tage • Übergang in offene LTE 004⁵⁾ <u>Stratifizierte Randomisierung mittels Blockrandomisierung nach:</u> • Phe-Werte zu Baseline in Studienabschnitt Teil 1 (Phe $< 600\ \mu\text{mol/L}$ ggü. Phe $\geq 600\ \mu\text{mol/L}$) • Mittlere prozentuale Phe-Reduktion in Studienabschnitt Teil 1 (≥ 15 bis $< 30\%$ ggü. $\geq 30\%$) Die Studie 003 ist abgeschlossen. Bei Studienabschnitt Teil 1 der Studie 003 handelt es sich um eine einarmige, 2-wöchige, unverblindete Testung auf Response, gemessen anhand der Reduktion des Phe-Wertes. Für die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Fragestellung ist lediglich der Studienabschnitt Teil 2 (randomisierter, doppelblinder Studienteil) der Studie 003 von Relevanz. Studienabschnitt Teil 2 enthält nur Personen, die in Studienabschnitt Teil 1 ein Ansprechen auf die Studienmedikation zeigten. Somit ist zu beachten, dass vor der Randomisierung in Teil 2 eine Selektion der Teilnehmenden erfolgte.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • männlich oder weiblich jeden Alters ◦ für Studienabschnitt Teil 2: ab 2 Jahren • Klinisch diagnostizierte PKU mit HPA dokumentiert in der medizinischen Vorgeschichte mit mindestens 2 Messungen von Phe im Blut $\geq 600\ \mu\text{mol/L}$ • Phe-Werte im Blut $\geq 360\ \mu\text{mol/L}$ zu einem Zeitpunkt während des Screenings oder Phe-Werte im Blut $\geq 360\ \mu\text{mol/L}$ bei Berechnung des Mittelwerts der letzten 3 Phe-Werte aus der medizinischen Vorgeschichte (inklusive des gemessenen Phe-Werts bei Screening) ◦ für Studienabschnitt Teil 2: Ansprechen (Phe Reduktion $< 15\%$) auf Behandlung mit Sepiapterin in Studienabschnitt Teil 1 • Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei Screening einen negativen Schwangerschaftstest haben und einwilligen, abstinent zu bleiben oder konsistent und korrekt eine hocheffektive Verhütungsmethode zu nutzen, falls sexuell aktiv • Willig, die aktuelle Diät unverändert beizubehalten⁶⁾

Charakteristikum	Beschreibung 003
	Wesentliche Ausschlusskriterien • Gastrointestinale Erkrankung (wie Reizdarmsyndrom, entzündliche Darmerkrankungen, chronische Gastritis und Magengeschwüre usw.), die die Absorption der Studienmedikation beeinflussen könnte • Vorangegangene Magenoperation einschließlich Roux-en-Y-Magenbypass-Operation oder einer Antrumresektion mit Vagotomie oder Gastrektomie • Geschichte von unerwünschten Reaktionen auf oder Allergien gegen synthetisches BH₄ oder Sepiapterin • Jegliche klinisch signifikante Laborabnormalität gemäß Prüfpersonal⁷⁾ • Ernste, unkontrollierte neuropsychiatrische Erkrankung (z. B. schwere Depression), die derzeit nicht unter ärztlicher Kontrolle steht und die nach Ansicht des Prüfers oder Sponsors die Studie beeinträchtigen würde oder das Risiko der Teilnahme für diesen Probanden erhöhen würden. • Klinische Diagnose eines primären BH₄-Mangels anhand von biallelischen pathogenen Mutationen in den Genen für 6-Pyruvoyltetrahydropterinsynthase, rezessive GTP-Cyclo-hydrolase I, Sepiapterinreduktase, Quinoid-Dihydropteridinreduktase oder Pterin-4-alpha-carbinolamindehydratase • Vorangegangene medizinische Vorgeschichte und/oder Evidenz einer Nierenfunktions-beeinträchtigung und/oder Zustände, die moderate und schwere Niereninsuffizienz umfassen (glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min), und/oder unter Behandlung bei einem Nephrologen • Jegliche abnormalen Ergebnisse einer physischen Untersuchung und/oder Laborergebnisse, die auf Anzeichen oder Symptome einer Nierenerkrankung hinweisen⁸⁾ • Benötigte begleitende Behandlung, von der bekannt ist, die Folatsynthese zu unterdrücken (z. B. Methotrexat) • Großer medizinischer Eingriff (Operationen) innerhalb von 90 Tage von Screening • Begleitende Behandlung mit BH₄ oder Pegvaliase und nicht bereit, BH₄-Supplementierung oder Pegvaliase abzusetzen
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 187 Studienabschnitt Teil 1: N = 157 davon Responder ≥ 15 %: N = 114 Randomisiert in Studienabschnitt Teil 2: N = 110 ⁹⁾ Intervention: N = 56 Kontrolle: N = 54
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren 31 Studienzentren in 13 Ländern: Australien (3), Brasilien (2), Kanada (2), Deutschland (3), Dänemark (1), Spanien (2), UK (2), Georgien (1), Italien (1), Mexiko (1), Portugal (3), Türkei (5) und USA (5). ¹⁰⁾ Studienzeitraum • Erster Patient erste Visite: 30. September 2021; • letzter Patient letzte Visite: 03. April 2023 Datenschnitt Datenschnitt für die finale Analyse war der 11. Mai 2023 (Grundlage der Nutzenbewertung)

Charakteristikum	Beschreibung 003
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Studienabschnitt 1: nicht-verblindete Untersuchung des Ansprechens <u>Zielkriterium</u> - Screening der Patientinnen und Patienten auf Geeignetheit für Studienabschnitt 2. Studienabschnitt 2: doppelblinde Studie mit 1:1-Randomisierung Primärer Endpunkt Mittlere Veränderung der Phe-Konzentration im Blut von Baseline zu Woche 5 und 6 (Mittelwert über den zweiwöchigen Zeitraum) in Studienabschnitt Teil 2 der doppelblinden Phase der Studie. Sekundäre Endpunkte - Anteil Patienten mit Phe-Werten $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ zu Baseline, die am Ende der doppelblinden Behandlungsphase Phe-Werte $< 600 \mu\text{mol/L}$ erreichen - Anteil Patienten mit Phe-Werten $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ zu Baseline, die am Ende der doppelblinden Behandlungsphase Phe-Werte $< 360 \mu\text{mol/L}$ erreichen - Mittlere absolute und prozentuale Veränderung der Phe-Konzentration im Blut im Vergleich zu Baseline bei jedem Dosis-Level - Pharmakokinetik (u. a. Plasma-Konzentrationen von Sepiapterin und BH_4) - Schwere und Anzahl von UE (treatment-emergent adverse events, TEAE), klinische Labortests, Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und EKGs Explorative Endpunkte - Mittlere absolute und prozentuale Veränderung der Tyrosin-Konzentration im Blut über die Zeit im Vergleich zu Baseline - Mittlere absolute und prozentuale Veränderung des Verhältnisses Phe:Tyrosin im Blut über die Zeit im Vergleich zu Baseline

¹⁾ Personen mit einer Phe-Reduktion $< 15 \%$ werden als Non-Responder gewertet. Bei Non-Respondern erfolgt der vorzeitige Abbruch der Studie (early termination visit; ETV). Responder (Phe-Reduktion $\geq 15 \%$) unter 2 Jahren werden ebenfalls von Studienabschnitt Teil 2 ausgeschlossen. Letzteren wird die Möglichkeit geboten, direkt in die offene LTE PTC923-MD-004-PKU überzugehen.

²⁾ Abweichung von der Zulassungspopulation.

³⁾ Pegvaliase-pqpz bzw. BH_4 wird 24 Stunden vor Beginn der Auswaschphase abgesetzt.

⁴⁾ Response: Senkung des Phe-Spiegels im Blut um $\geq 15 \%$.

⁵⁾ Für alle Personen, die die Studie 003 erfolgreich beendeten.

⁶⁾ Die Probanden wurden angewiesen, während der gesamten Studie ihre gewohnte (ggf. Phe-eingeschränkte) Ernährung ohne Änderungen fortzusetzen (d. h. keine Änderung des täglichen Phe-Verzehrs). Die Probanden führten zudem ein Ernährungstagebuch, das an jeweils 3 aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche ausgefüllt werden sollte. Ein/e Ernährungsberater/in berechnete aus den Tagebucheinträgen den Gesamteinweiß- sowie den entsprechenden Phe-Verzehr und stand in regelmäßigem Kontakt mit den Teilnehmenden, um die Notwendigkeit zu bekräftigen, die gewohnte Ernährung ohne Änderungen beizubehalten.

⁷⁾ Im Allgemeinen sollten alle Laborwerte aus den Screening- und Basisuntersuchungen der klinischen Chemie und der Hämatologie innerhalb der Grenzen des normalen Laborreferenzbereichs liegen, es sei denn, sie werden vom Prüfpersonal als klinisch nicht signifikant eingestuft.

⁸⁾ Einschließlich einer berechneten GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

⁹⁾ 2 Personen waren < 2 Jahre und gingen direkt in die Studie 004 (LTE) über und weitere 2 Personen zogen vor der Randomisierung die Einverständniserklärung zurück.

¹⁰⁾ Es besteht eine Abweichung mit den Angaben in Modul 4. Hier werden insgesamt 28 Studienzentren genannt.

Abkürzungen: BH_4 : Tetrahydrobiopterin; EKG: Elektrokardiogramm; ETV: early termination visit; GFR: glomerular filtration rate; HPA: Hyperphenylalaninämie; LTE: Langzeitnachsichtungsstudie; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; TEAE: treatment-emergent adverse events; UE: unerwünschte Ereignisse.

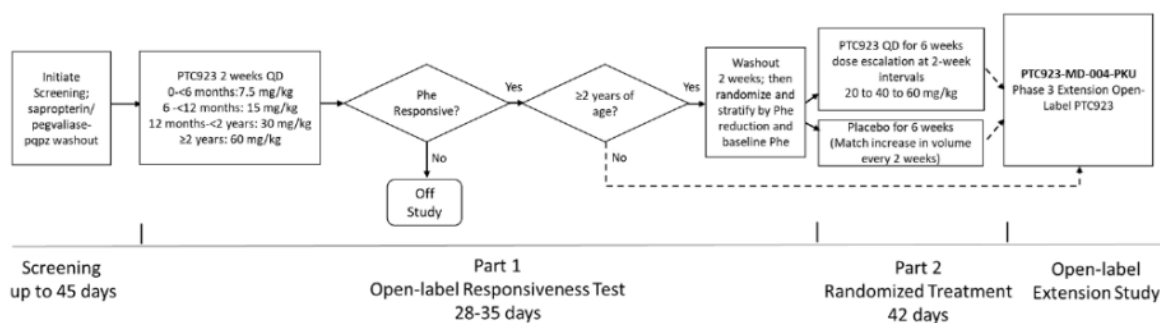


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie 003 [9]

Protokolländerungen

Es wurden 4 globale und 2 länderspezifische Änderungen des Originalprotokolls vom 23. März 2021 vorgenommen. Davon erfolgten 3 globale und beide länderspezifischen Amendments nach Einschluss der ersten Studienperson am 30. September 2021. In den Amendments wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen identifiziert.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Sepiapterin

Intervention	Kontrolle
Studienabschnitt Teil 1 (alle eingeschlossenen Personen)	
Sepiapterin (PTC923) Alle Personen erhalten PTC923-Pulver (aufgelöst in Wasser oder Apfelsaft) zur oralen Anwendung einmal täglich mit der Nahrungsaufnahme für 14 Tage. Die geplante Dosierung erfolgte in Studienabschnitt Teil 1 konform mit der Fachinformation basierend auf Alter und Körpergewicht: • Patienten von 0 bis < 6 Monate: 7,5 mg/kg • Patienten von 6 bis < 12 Monate: 15 mg/kg • Patienten von 12 Monaten bis < 2 Jahre: 30 mg/kg • Patienten ab ≥ 2 Jahre: 60 mg/kg Dosisanpassungen sind im Rahmen der Studie nicht zulässig. ¹⁾ Teilnehmer ≥ 2 Jahre, die im Rahmen der Therapie eine Reduktion der Phe-Werte im Blut von ≥ 15% erlebten, wurden als Responder klassifiziert und gingen in Studienabschnitt Teil 2 und zur Randomisierung über. ²⁾	
Studienabschnitt Teil 2 (Responder aus Teil 1 im Alter ab 2 Jahren) ²⁾	
Die Dosis wurde folgendermaßen titriert: ³⁾ • 20 mg/kg für 14 Tage (Woche 1 und 2) • 40 mg/kg für 14 Tage (Woche 3 und 4) • 60 mg/kg für 14 Tage (Woche 5 und 6) Auch in Studienabschnitt Teil 2 sind Anpassungen der vorgeschriebenen Dosierungen sowie eine Dosiserhöhung nicht zulässig. ¹⁾	Wie bei Intervention

Intervention	Kontrolle
<u>Abbruch der Studienmedikation</u> konnte erfolgen bei: • Auftreten eines (S)UE oder einer klinisch signifikanten Laboranomalie, die nach prüfärztlichem Ermessen einen Abbruch rechtfertigt • Allgemeine oder spezifische Veränderungen bei einer Patientin/einem Patienten, die sie/ihn nach prüfärztlichem Ermessen für eine weitere Einnahme der Studienmedikation ungeeignet machen • Notwendigkeit einer nicht erlaubten Begleitmedikation Bei Auftreten unerwünschter Reaktion kann nach temporärer Unterbrechung die vorherige Dosis wieder aufgenommen werden, wenn die Prüffärstin/der Prüfarzt und der medizinische Monitor dies für angemessen halten. Bei dauerhaftem vorzeitigem Abbruch sollten die Teilnehmenden weiterhin die Studienvisiten wahrnehmen (außer Personen < 18 Jahren).⁴⁾	
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Folsäuresynthese hemmen (z. B. Methotrexat, Pemetrexed und Trimetrexat), Pegvaliase, BH₄ (z. B. Sapropterindihydrochlorid, KUVAN), oder anderen Prüftherapien ist nicht zulässig. Erlaubte Begleitmedikation • Alle Behandlungen (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel) und rezeptfreien Medikamente (einschließlich pflanzlicher Arzneimittel) mit Ausnahme der nicht erlaubten Begleitmedikationen sind erlaubt und werden in der eCRF erfasst.	

¹⁾ Laut Fachinformation ist eine Anpassung auf niedrigere Dosen nach Ermessen des behandelnden Arztes/Ärztin möglich.

²⁾ Personen mit einer Phe-Reduktion < 15 % werden als Non-Responder gewertet. Bei Non-Respondern erfolgt der vorzeitige Abbruch der Studie (early termination visit; ETV). Responder (Phe-Reduktion ≥ 15 %) unter 2 Jahren werden ebenfalls von Studienabschnitt Teil 2 ausgeschlossen. Letzteren wird die Möglichkeit geboten, direkt in die offene LTE PTC923-MD-004-PKU überzugehen.

³⁾ Aus der Fachinformation lässt sich eine Auftitrierung nicht ablesen. Lediglich zu Woche 5 und 6 liegen für den Studienabschnitt Teil 2 fachinformationskonforme Dosierungen vor.

⁴⁾ Teilnehmende < 18 Jahren sollten nach Abbruch der Studienmedikation direkt zu ihrer vor der Studie üblichen Standardtherapie zur Behandlung der PKU zurückkehren und nicht regulär nachbeobachtet werden. Es sollte jedoch 30 (± 3) Tage nach der letzten Studiendosis eine telefonische Nachuntersuchung stattfinden, um SUE zu erfassen.

Abkürzungen: BH₄: Tetrahydrobiopterin; eCRF: Electronic Case Report Form; Phe: Phenylalanin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 3) wurden einer

Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 003

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Krankheitsspezifische Laborparameter • Phe-Konzentration im Blut²⁾ • Tyrosin-Konzentration im Blut • Verhältnis Phe:Tyrosin	Morbidität	Ja	Ergänzend ³⁾
		Ergänzend	Nein
		Ergänzend	Nein
Geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin ⁴⁾		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

²⁾ Primärer Endpunkt in Studienabschnitt Teil 2.

³⁾ Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich bei der Phe-Konzentration um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird [12]. Da es sich zudem um den primären Endpunkt handelt, werden die Ergebnisse in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Die geschätzte tägliche Phe-Aufnahme wird in der Nutzenbewertung nicht als Endpunkt berücksichtigt, da es sich dabei um einen Compliance-Parameter handelt. Diesbezügliche Daten werden im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: Phe: Phenylalanin; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Für alle Ergebnisse ist zu beachten, dass ein Einschluss in den Studienabschnitt Teil 2 (Randomised-Controlled-Trial-(RCT-)Phase) nur jenen Studienteilnehmenden möglich war, die im Studienabschnitt Teil 1 eine mindestens 15-prozentige Reduktion der Phenylalanin-(Phe-)Werte und somit ein Ansprechen auf die Studienmedikation gezeigt haben.

Todesfälle

Der Endpunkt Todesfälle wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Todesfälle wurden in der Studie 003 im Rahmen der unerwünschten Ereignisse als UE, die zum Tod führten, innerhalb der Sicherheitspopulation erfasst. Informationen über unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden ab dem Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Kalendertage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Krankheitsspezifische Laborparameter

Phenylalanin-Konzentration im Blut

Bei der „Phenylalanin-(Phe-)Konzentration im Blut“ handelt es sich um den primären Endpunkt. Dieser wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt, ist jedoch ein klinisch relevanter Parameter, der unter anderem der Therapiesteuerung dienen kann. Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Bestimmung der Phe-Konzentration erfolgte in einem bioanalytischen Labor mit Hilfe der Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie-(LC-MS/MS-)Methode; die Methode wurde über 3 verschiedene Labore kreuzvalidiert. Ein separates Dokument mit Referenzwerten für Phenylalanin liegt vor [4], ein Labormanual mit Informationen zur Blutgewinnung, Verarbeitung und Versendung konnte nicht identifiziert werden.

Der Phe-Spiegel im Blut sinkt i. d. R. im Laufe des Tages, wobei die höchsten Phe-Konzentrationen im Blut am frühen Morgen nach einer nächtlichen Fastenphase auftreten [12]. Blutproben sollten nach dem Fasten oder frühestens 3 Stunden nach der Mahlzeit und für jede Person ungefähr zur gleichen Tageszeit je Visite entnommen werden. Proben, die an Tag -1 und Tag 1 (vor der Dosis) für Teil 1 und Teil 2 jedes Behandlungszeitraums entnommen werden, sollten vor der Dosis entnommen werden. Baseline Phe-Konzentration im Blut ist der Mittelwert von Tag -1 und Tag 1 (predose).

Getrocknete Blutproben, die zu Hause entnommen werden, werden an den Studienort geschickt. Die Proben werden mithilfe der Volumetric-Absorptive-Microsampling-(VAMS-)Technologie unter Verwendung der von Neoteryx (CA, USA) bereitgestellten Mitra-Mikrosampling-Geräte entnommen und der Phe-Spiegel im Blut wird mittels einer High-Performance-Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie-(HPLC-MS/MS-)Methode gemessen. Das Personal kann bei Bedarf oder auf Wunsch eine zusätzliche Schulung zur Probenentnahme durchführen. Die Analyse der Phe-Konzentration im Blut aus dem Screening kann im Labor vor Ort durchgeführt werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Bei der Phe-Konzentration im Blut handelt es sich um einen Laborparameter, der als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt wird. Geeignete Studien, die eine Surrogatvalidierung der Phe-Konzentration für einen patientenrelevanten Endpunkt zeigen, legt der pU nicht vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich bei der Phe-Konzentration jedoch um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird [12]. Daher wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt. Mit dem Dossier weist der pU auf Studien hin, die einen Zusammenhang zwischen hohen Phe-Werten bei Erwachsenen mit PKU und neurokognitiven Symptomen zeigen. Die referenzierten Studien erheben nicht den Anspruch einer Surrogatvalidierung.

Tyrosin-Konzentration im Blut

Der Endpunkt „Tyrosin-Konzentration im Blut“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Probenentnahme und Laborwertbestimmung erfolgen analog zum Endpunkt „Phe-Konzentration im Blut“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Bei dem vorliegenden Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, der nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt wird. Geeignete Studien zur Surrogatvalidierung für einen patientenrelevanten Endpunkt legt der pU nicht vor.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Verhältnis Phenylalanin- zu Tyrosin-Konzentration im Blut

Der Endpunkt „Verhältnis Phenylalanin- zu Tyrosin-Konzentration im Blut (Phe:Tyrosin)“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Änderung des Verhältnisses der Phe- zur Tyrosin-Konzentration im Blut gibt Aufschluss über die Aktivität des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH). Die Probenentnahme und Laborwertbestimmung erfolgen analog zum Endpunkt „Phe-Konzentration im Blut“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Bei dem vorliegenden Endpunkt handelt es sich um Laborparameter, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden. Geeignete Studien zur Surrogatvalidierung für einen patientenrelevanten Endpunkt legt der pU nicht vor.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin

Die „geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin“ (in Modul 4 „tägliche Aufnahme von Phenylalanin“) wird in der Nutzenbewertung nicht als Endpunkt berücksichtigt, da es sich dabei um einen Compliance-Parameter handelt. Diesbezügliche Daten werden im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Während der Studie wurden die Teilnehmenden angewiesen ihre übliche (ggf. Phe-eingeschränkte) Ernährung ohne Veränderungen (also ohne Änderungen in der täglichen Phe-Aufnahme) weiterzuführen. Bei jeder Visite in der Klinik prüfte ein/e Ernährungsberater/in die Ernährung der Teilnehmenden, um die Phe-Aufnahme zu berechnen. Dafür füllten die Studienteilnehmenden an jeweils 3 aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche ein Ernährungstagebuch aus, das wöchentlich eingesammelt wurde. Der/die Ernährungsberater/in berechnete daraufhin anhand des Ernährungstagebuchs die Gesamtaufnahme von Phenylalanin in der 3-tägigen Berichtsperiode. Die geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin (mg/kg/Tag) wurde hieraus für die Studienwochen 1-6 abgeleitet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht in Gänze nachvollziehbar. Es fehlen Angaben zu der Berechnung der Phe-Menge anhand der Ernährungstagebücher. Inwieweit zwischen den Ernährungsberatern und Ernährungsberaterinnen ein einheitliches Berechnungsverfahren besteht, ist daher unklar. Außerdem ist unklar, warum die Phe-Gesamtaufnahme anhand von 3 Tagen pro Woche geschätzt werden sollte, statt diese vollständig zu erheben. Es fehlen Angaben dazu, inwiefern die Auswahl der 3 Erhebungstage pro Woche prädefiniert war, also bspw. ob die Aufnahme von Phenylalanin immer zu denselben 3 Wochentagen erhoben wurde, ob die 3 Erhebungstage vorab für jede Person festgelegt wurden (und wenn ja, durch wen) oder ob sie von den Teilnehmenden jede Woche frei gewählt werden konnten. Außerdem erscheint zweifelhaft, ob 3 beliebige Erhebungstage pro Woche ausreichend repräsentativ für eine zuverlässige Schätzung der wöchentlichen Phe-Aufnahme sind. In Modul 4 heißt der Compliance-Parameter „tägliche Aufnahme von Phenylalanin“. Da es sich bei dem Parameter jedoch um eine Schätzung der täglichen Aufnahme anhand von 3 Erhebungstagen pro Woche handelt, wird für die Nutzenbewertung die Bezeichnung „geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin“ verwendet.

Patientenrelevanz

Im Dossier argumentiert der pU, dass die langfristige Einhaltung einer strengen Phe-eingeschränkten Diät unter Aufnahme synthetischer Aminosäuremischungen (um eine Unterernährung vorzubeugen) derzeit die tragende Säule der Therapie der Phenylketonurie darstellt. Die Senkung der Phe-Werte unterhalb der Grenzwerte bei gleichzeitiger normalisierter natürlicher Proteinzufuhr im vorliegenden Anwendungsgebiet könnte gemäß des pU als Therapieziel angesehen werden. Der vorliegende Endpunkt schätzt jedoch die „tägliche Aufnahme von Phenylalanin“, welche gemäß Studienvorgaben während der Studie möglichst stabil gehalten und demnach nicht verändert bzw. normalisiert werden sollte und somit eher als Überprüfung der Behandlungsanweisung gesehen werden kann.

Die Änderung der „geschätzten täglichen Aufnahme von Phenylalanin“ wird daher nicht per se als patientenrelevant erachtet. Mögliche Auswirkungen der Phenylalaninaufnahme auf den primären Endpunkt werden im Kontext der Ergebnisdarstellung des primären Endpunktes adressiert (Tabelle 11).

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine vergleichenden Untersuchungen der Lebensqualität in Studienabschnitt Teil 2 der Studie 003 durchgeführt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein „unerwünschtes Ereignis“ (UE) ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob es als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend angesehen wird oder nicht. Ein UE kann daher jedes unerwünschte und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder jede Krankheit bei einem Studienteilnehmenden sein, dem in dieser Studie das Arzneimittel verabreicht wurde. Folgende sind beinhaltet:

- Alle UE während der Behandlung mit dem Studienmedikament
- Alle UE, die auf eine falsche Anwendung, einen Missbrauch, einen Entzug oder eine Überdosierung des Studienmedikaments zurückzuführen sind
- Alle UE, die auf Medikationsfehler zurückzuführen sind, wie z. B. Fehler bei der Abgabe oder Verabreichung, die nicht im Protokoll beschrieben sind
- Offensichtlich nicht im Zusammenhang stehende Erkrankungen, einschließlich der Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung
- Verletzungen oder Unfälle. Wenn eine Erkrankung als Ursache für die Verletzung oder den Unfall bekannt ist (z. B. ein Sturz infolge von Schwindel), werden die Erkrankung (Schwindel) und der Unfall (Sturz) als 2 separate unerwünschte Ereignisse gemeldet. Das Ergebnis des Unfalls (Hüftfraktur infolge des Sturzes) sollte in den Quelldokumenten vermerkt werden.
- Anomalien bei physiologischen Tests oder körperlichen Untersuchungsbefunden, die eine klinische Intervention oder weitere Untersuchungen (über die Anordnung einer Wiederholung (Bestätigungstest) hinaus) erfordern.
- Laborwertabweichungen, die eine klinische Intervention oder weitere Untersuchungen (über die Anordnung einer Wiederholungsuntersuchung hinaus) erfordern, sofern sie nicht mit einem bereits gemeldeten klinischen Ereignis in Zusammenhang stehen.
- Vorerkrankungen (z. B. allergische Rhinitis) sollten nicht als unerwünschte Ereignisse gemeldet werden, es sei denn, die Erkrankung verschlimmert sich oder die Häufigkeit der Episoden nimmt während des Berichtszeitraums für unerwünschte Ereignisse zu. Diagnostische und therapeutische nicht-invasive und invasive Verfahren, wie z. B. Operationen, sollten nicht als unerwünschte Ereignisse gemeldet werden. Die Erkrankung, aufgrund derer das Verfahren durchgeführt wurde, sollte jedoch gemeldet werden, wenn sie die Definition eines unerwünschten Ereignisses erfüllt.

UE werden ab dem Zeitpunkt der Einwilligung entweder bis zum Abschluss von Studienabschnitt Teil 2 (Tag 42, End of Study (EOS)) oder bis zur Early-Termination-Visite (ETV) + 30 Tage (für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Langzeitnachsbeobachtungsstudie (LTE) 004 teilnahmen) erfasst. UE wurden in der Studie 003 als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erhoben, also als UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Für die Codierung der UE wurde die Medical-Dictionary-for-Regulatory-Activities-(MedDRA-)Version 26.0 genutzt. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wird jedes UE definiert, welches

- zum Tod führt;
- lebensbedrohlich ist;
- zur Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führt;
- zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung führt;
- zu einer kongenitalen Anomalie bei einem Fötus oder Kind einer Person, die die Studienmedikation erhalten hat, führt;
- ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist, zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führt, das die Person aber gefährden kann oder eine Intervention nach sich zieht, um eines der genannten Ereignisse zu vermeiden;
- eine Schwangerschaft darstellt, die zu einer Fehlgeburt, Totgeburt, zum Tod des Neugeborenen oder zu einer angeborenen Anomalie (einschließlich derjenigen bei einem abgetriebenen Fötus) führt.

Es wurde keine Erhebung von UE von speziellem Interesse (UESI) geplant und auch keine erfasst. Auch im Committee-for-Medicinal-Products-for-Human-Use-(CHMP-)Bericht [2] werden keine besonderen Risiken genannt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Teilnehmende, die die Studie regulär beendeten (Tag 42, EOS) und anschließend in die LTE 004 übergingen, wurden nicht weiter nachbeobachtet (außer im Rahmen der LTE-Studie). Personen, die nicht in die LTE 004 übergingen, sollten hingegen noch 30 Tage weiter bezüglich UE erhoben werden. Für diese Personen liegt somit innerhalb der Studie 003 ein längerer Beobachtungszeitraum vor als für Personen, die nach Tag 42 in die LTE übertraten.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung umfassen können. Es ist zu beachten, dass lediglich Personen, die als Responder in Studienabschnitt Teil 1 gewertet wurden und > 2 Jahre waren, in Studienabschnitt Teil 2 der Studie übergingen und beobachtet wurden.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 003; Studienabschnitt Teil 2 (RCT)

	Baseline für Studienabschnitt 2 ¹⁾	Wo 1 und 2			Wo 3 und 4			Wo 5 und 6			ETV ²⁾
Studienvisite Tag Endpunkt	-1 und 1	5	10	14	19	24	28	33	38	42 (EOS)	
Todesfälle ³⁾	kontinuierlich										
Phe-Konzentration ⁴⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich										

¹⁾ Liegt nach dem Studienabschnitt Teil 1.

²⁾ Im Studienabschnitt Teil 2 der Studie wird eine ETV innerhalb von 2 Tagen bei vorzeitigem Studienabbruch durchgeführt.

³⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

⁴⁾ Primärer Endpunkt in Studienabschnitt Teil 2 der Studie.

Abkürzungen: EOS: Studienende (End of Study); ETV: Early-Termination-Visite; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Wo: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt erfolgte am 11. Mai 2023 nach Abschluss der RCT-Phase. Die aktuellste vorliegende SAP-Version (1.0) wurde am 13. April 2023 und somit zeitlich vor dem finalen Datenschnitt finalisiert.

Analysepopulationen

Studie 003 (Studienabschnitt Teil 2):

- Full-Analysis-Set-(FAS-)Population: Alle Probanden, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des doppelblinden Studienmedikaments in Studienabschnitt Teil 2 erhielten.
- Sicherheitspopulation: identisch mit dem FAS.

In den Studienabschnitt Teil 2 der Studie 003 wurden lediglich Personen randomisiert, die ein Ansprechen in Studienabschnitt Teil 1 der Studie zeigten (Phe-Reduktion im Blut um $\geq 15\%$). Da diese Selektion vor der Randomisierung stattfand, entspricht das FAS der Intention-to-Treat-(ITT-)Population in Studienabschnitt Teil 2.

Datenschnitte

Es wurde eine finale Analyse mit einem Datenschnitt vom 11. Mai 2023 durchgeführt.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für die zur Nutzenbewertung herangezogen Endpunkte waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Phe-Konzentration im Blut

Der primäre Endpunkt analysiert die Änderung der Phe-Konzentration im Blut anhand der mittleren Veränderung der Phe-Konzentration im Blut von Baseline (Mittelwert der Tage -1 und 1 vor der ersten Dosis in Studienabschnitt Teil 2) zu Woche 5 und 6 (Mittelwert über die zweiwöchige Periode) in der doppelblinden Phase der Studie. Hierbei wurden in der primären Analyse lediglich Personen berücksichtigt, die in Studienabschnitt Teil 1 eine ≥ 30 -prozentige Reduktion der Phe-Werte im Blut erreichten. Als sekundäre Analyse (welche für die Nutzenbewertung dargestellt ist) werden alle in Studienabschnitt Teil 2 randomisierten Personen (also mit ≥ 15 -prozentiger Reduktion in Studienabschnitt Teil 1) mittels Mixed Model Repeated Measures (MMRM) analysiert. Außerdem wurden mehrere Responderanalysen eingereicht.

Sicherheit

Die Sicherheitsdaten sollten präspezifiziert deskriptiv berichtet werden. Die Berechnung des Relativen Risikos (RR) mit jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen [95%-KI] mittels verallgemeinerter linearer Modelle sowie die p-Werte des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests wurden post-hoc für das Dossier ausgewertet und berichtet.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Phe-Konzentration im Blut

Für die Wirksamkeitsanalyse hat das MMRM-Modell die fehlenden Daten implizit unter der Annahme, dass sie zufällig fehlen (Missing at Random), imputiert.

Es werden verschiedene Sensitivitätsanalysen beschrieben, die den Einfluss fehlender Werte durch Imputationen berücksichtigen. Da jedoch der Umfang der fehlenden Daten den Studienunterlagen nicht entnommen werden kann, ist die Relevanz und die Aussagekraft dieser Analysen unklar. Die Analysen werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Der pU folgt weitestgehend seinen präspezifizierten statistischen Auswertungen. Post-hoc durchgeführte Berechnungen des RR für die Sicherheit werden auf Basis der angenommenen ähnlichen Beobachtungszeiten als adäquat eingeschätzt.

Für den primären Endpunkt wird die primäre Analyseform anhand des MMRM und diesbezüglich die sekundäre Analyse unter Berücksichtigung aller in Studienabschnitt Teil 2 eingeschlossenen Studienteilnehmenden als adäquat eingeschätzt und dargestellt. Die zusätzlich eingereichten Responderanalysen werden als nicht sachgerecht angesehen, da davon Personen gänzlich ausgeschlossen wurden, die zu Baseline bereits das jeweilige definierte Response-Kriterium erfüllt hatten. Auch zusätzliche Analysen, die zwar alle Personen des FAS berücksichtigen, jedoch diejenigen, die das jeweilige Response-Kriterium bereits zu Baseline erfüllt hatten, als Responder werten, werden als nicht adäquat eingeschätzt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 003, Studienabschnitt Teil 2 (RCT)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
003	Ja	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ²⁾³⁾⁴⁾	niedrig

¹⁾ Es wird davon ausgegangen, dass die Phe-Werte in der doppelblinden Studienperiode durch das Studienpersonal erst nach Studienende einsehbar waren. Andernfalls wären indirekt Rückschlüsse auf die Gruppenzuteilung möglich gewesen.

²⁾ Es kann nicht nachvollzogen werden, warum zur Randomisierung für den Stratifikationsfaktor „Phe-Werte zu Baseline“ (Phe < 600 µmol/L ggü. Phe ≥ 600 µmol/L) die Baseline-Werte von Studienabschnitt Teil 1 und nicht von Studienabschnitt Teil 2 verwendet wurden. Aufgrund der vorliegenden Daten wird jedoch nicht von einer Ungleichverteilung der Baseline Phe-Werte zwischen den Armen zu Studienabschnitt Teil 2 ausgegangen.

³⁾ Es wurden lediglich Personen in die beiden Arme von Studienabschnitt Teil 2 randomisiert, die ein Ansprechen auf Sepiapterin von mindestens 15 % in Studienabschnitt Teil 1 der Studie zeigten. Dadurch liegt auf Studienebene ein Selektionsbias vor. Nur Responder gingen in den Studienabschnitt Teil 2 über, wodurch in Studienabschnitt Teil 2 die Ergebnissicherheit erheblich eingeschränkt ist. Die Ergebnisse beziehen sich allein auf Sepiapterin-Responder aus Studienabschnitt Teil 1. Das Verzerrungspotential in Studienabschnitt Teil 2 ist davon unbeeinflusst, da Responder aus Studienabschnitt Teil 1 auf beide Arme randomisiert wurden.

⁴⁾ Die Dosierung erfolgt bis einschließlich Woche 4 nicht fachinformationskonform. Es ist nicht auszuschließen, dass die Personen bis dahin im Sepiapterin-Arm untertherapiert waren.

Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene für Studienabschnitt Teil 2 (RCT) wird als niedrig eingeschätzt. Die Ergebnissicherheit für die Studie 003 ist jedoch eingeschränkt aufgrund des selektiven Einschlusses von Studienteil-1-Respondern in den Studienabschnitt Teil 2 (weitere Aspekte zur Ergebnissicherheit in Kapitel 4.3). Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 003, Studienabschnitt Teil 2 (RCT)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾²⁾	niedrig
Phe-Konzentration	Ja	Ja	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	hoch
Sicherheit	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾³⁾	hoch

¹⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von UE erhoben.

²⁾ Personen, die nicht in die LTE 004 übergingen, wurden nach Beendigung der Studienmedikation noch 30 Tage nachbeobachtet, was bei einer Studienlaufzeit von 6 Wochen zu einer erheblich abweichenden Beobachtungszeit führen kann. Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor. Da jedoch ca. 94 % der Personen in beiden Armen in die LTE 004 übergingen, ist weder von einem Unterschied zwischen den Studienarmen auszugehen, noch von einem großen Anteil an Personen in einem Arm, die abweichend beobachtet wurden. Der Einfluss auf das Verzerrungspotential wird als gering gewertet.

³⁾ Die Untertherapie in 4 von 6 Wochen Studienlaufzeit im 2. Studienabschnitt kann zu einer Unterschätzung zu Ungunsten von Sepiapterin bezogen auf Wirksamkeitsendpunkte und zu einer Überschätzung zu Gunsten von Sepiapterin bezogen auf Sicherheitsendpunkte führen.

⁴⁾ Der Wert für den Auswertungszeitpunkt „Woche 5/6“ ergibt sich aus dem Mittelwert von den 3 Visiten innerhalb dieses 2-wöchigen Zeitraums (siehe Tabelle 6). Anhand der aggregiert berichteten Ergebnisse ist nicht ersichtlich, wie viele der tatsächlichen Erhebungen fehlen. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass fehlende Werte zwischen den Studienarmen ungleich verteilt waren. Die erste und letzte Visite des Auswertungszeitpunkts „Woche 5/6“ liegen laut Studienplanung nur 9 Tage auseinander. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Parallelität der Erhebungen weitestgehend gewährleistet ist. Der Einfluss auf das Verzerrungspotential wird als gering eingeschätzt.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; LTE: Langzeitnachbeobachtungsstudie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie 003 (Datenschnitt: 11. Mai 2023)

Studie 003 Allgemeine Angaben		
Studienabschnitt Teil 1 (einarmig)	Sepiapterin N = 157	
Behandelt in Teil 1, n (%)	157 (100)	
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation in Teil 1, n (%)	45 (28,7)	
Aufgrund von:		
UE	1 (0,6)	
Entscheidung Studienteilnehmender	2 (1,3)	
Non-Responder in Teil 1	39 (24,8)	
Übergang in Teil 2, n (%) ¹⁾	110 (70,1)	
Kein Übergang in Teil 2, n (%)	47 (29,9)	
davon < 2 Jahre	3 (1,9) ²⁾	
davon ≥ 2 Jahre	44 (28)	
Studienabschnitt Teil 2 (RCT)	Sepiapterin N = 56	Placebo N = 54
FAS in Teil 2, n (%) ¹⁾	56 (100)	54 (100)
Sicherheitspopulation, n (%) ¹⁾	56 (100)	54 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation in Teil 2, n (%)	1 (1,8)	0
Aufgrund von:		
Entscheidung Studienteilnehmender	1 (1,8)	0
Mediane Behandlungsdauer Tage ³⁾ (min; max)	42 (28; 45)	42 (40; 51)
Mediane Beobachtungsdauer Tage (min; max)	k. A.	k. A.
Übergang in die LTE-Studie 004, n (%)		
Übergang direkt aus Teil 1 (< 2 Jahre)	2 (1,3) ⁴⁾	-
Übergang aus Teil 2	53 (33,8) ⁵⁾	51 (32,5) ⁵⁾

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4; ausschließlich Responder aus Studienabschnitt Teil 1 der Studie.

²⁾ Davon gingen 2 Personen direkt in die LTE-Studie-004 über.

³⁾ (Letzter Tag der Einnahme der Studienmedikation – 1. Tag der Einnahme der Studienmedikation in Studienabschnitt Teil 2) +1

⁴⁾ Bezogen auf die Population in Teil 1 der Studie 003 (N = 157).

⁵⁾ Bezogen auf die Population in Teil 1 der Studie 003 (N = 157). Bezogen auf die FAS-Population in Teil 2 sind es in beiden Armen ca. 94,5 %.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; LTE: Langzeitnachbeobachtungsstudie; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, FAS (Datenschnitt: 11. Mai 2023)

Studie 003 Charakterisierung der Studienpopulation	Sepiapterin N = 56	Placebo N = 54
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	16,5 (11,12)	18,4 (10,65)
Median (min; max)	13,0 (2; 47)	15,0 (4; 54)

Studie 003 Charakterisierung der Studienpopulation	Sepiapterin N = 56	Placebo N = 54
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
≥ 1 bis < 2 Jahre	0	0
≥ 2 bis < 6 Jahre	7 (12,5)	3 (5,6)
≥ 6 bis < 12 Jahre	17 (30,4)	12 (22,2)
≥ 12 bis < 18 Jahre	14 (25)	19 (35,2)
≥ 18 Jahre	18 (32,1)	20 (37)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	30 (53,6)	27 (50)
weiblich	26 (45,4)	27 (50)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	52 (92,9)	49 (90,7)
amerikanische oder Alaska Ureinwohner	3 (5,4)	2 (3,7)
andere	1 (1,8)	3 (5,6)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	28 (50)	27 (50)
Nord- und Lateinamerika	24 (42,9)	22 (40,7)
Asien/Pazifik	4 (7,1)	5 (9,3)
<i>BMI (kg/m²)²⁾</i>		
MW (SD)	22,1 (7,40)	22,6 (4,71)
Median (min; max)	19,8 (13,8; 56,9)	22,5 (14,5; 35,5)
<i>PKU Erstdiagnose bei Geburt, n (%)</i>	38 (67,9)	34 (63,0)
<i>PKU-Typ²⁾, n (%)</i>		
Klassische PKU	8 (14,3)	11 (20,4)
Milde/Moderate PKU	k. A.	k. A.
Milde HPA	k. A.	k. A.
<i>Tägliche Aufnahme von Phenylalanin (mg/kg/Tag)³⁾</i>		
n (%)	55 (98,2)	52 (96,3)
MW (SD)	22,8 (12,6)	24,3 (14,8)
<i>Phe-Werte bei Screening (µmol/L)⁴⁾</i>		
n (%)	55 (98,2)	54 (100)
MW (SD)	714,3 (272,7)	690,2 (335,2)
Median (min; max)	657 (256; 1.650)	609 (91,6; 1.990)
<i>Phe-Werte zu Baseline Studienteil 1 (µmol/L)</i>		
n (%)	56 (100)	54 (100)
MW (SD)	687 (253,7)	756,5 (311,7)
Median (min; max)	626,8 (154; 1.405)	704,8 (268; 1.550)
<i>Stratifiktionsfaktor Phe-Werte zu Baseline in Studienabschnitt Teil 1, n (%)</i>		
< 600 µmol/L	24 (42,9)	21 (38,9)
≥ 600 µmol/L	32 (57,1)	33 (61,1)
<i>Stratifiktionsfaktor Phe-Reduktion in Studienabschnitt Teil 1, n (%)</i>		
≥ 15 % bis < 30 %	7 (12,5)	5 (9,3)
≥ 30 %	49 (87,5)	49 (90,7)

Studie 003 Charakterisierung der Studienpopulation	Sepiapterin N = 56	Placebo N = 54
<i>Tyrosin-Werte zu Baseline (µmol/L)</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	56 (100) 54,7 (23,9) 49,7 (23,3; 141,9)	54 (100) 53,2 (14,7) 49,7 (30,4; 95,8)
<i>Genotyp, bei ≥ 3 Personen, n (%)</i> C.1066-11G>A C.1162G>A; P.VAL388MET C.1315+1G>A C.194T>C (P.I65T) C.782G>A C.782G>A; P.ARG261GIN C.782G>A;P.ARG261GLN	8 (14,3) 3 (5,4) 3 (5,4) 3 (5,4) 3 (5,4) 3 (5,4) 2 (3,6)	1 (1,9) 0 3 (5,6) 0 0 0 5 (9,3)
<i>Vorthherapie, n (%)</i> Pegvaliase-pqpz BH ₄	0 33 (58,9)	1 (1,9) 24 (44,4)
<i>Med. Therapien während des Screenings, n (%)⁵⁾</i> Ja davon Pegvaliase-pqpz davon BH ₄	16 (28,6) 0 16 (28,6)	8 (14,8) 1 (1,9) 7 (13,0)
<i>Ansprechen auf BH₄-Challenge⁶⁾, n (%)</i> Ja Nein Unbekannt Fehlend	24 (42,9) 16 (28,6) 15 (26,8) 1 (1,8)	13 (24,1) 13 (24,1) 26 (48,1) 2 (3,7)
<i>Verschriebenes tägliches diätisches Gesamtprotein (g)⁷⁾</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	54 (96,4) 41,8 (28,8) 38,1 (0,0; 122,2)	52 (96,3) 50,1 (30,4) 49,0 (3,0; 114,0)
<i>Krankheitssymptomatik aus der medizinischen Vorgeschichte (SOC und PT ≥ 10 %), n (%)</i> Psychiatrische Erkrankungen Chirurgische und medizinische Eingriffe Infektionen und parasitäre Erkrankungen Erkrankungen des Nervensystems Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Augenerkrankungen	10 (17,9) 6 (10,7) 8 (14,3) 7 (12,5) 7 (12,5) 2 (3,6)	5 (9,3) 9 (16,7) 8 (14,8) 5 (9,3) 4 (7,4) 6 (11,1)

¹⁾ Die Interpretation der BMI-Werte ist eingeschränkt, da überwiegend Personen unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Z-standardisierte Werte für den BMI liegen nicht vor.

²⁾ Historisch gesehen wurde die häufigste Phänotypklassifizierung anhand der unbehandelten Phe-Werte bei der Diagnose bestimmt [3,12]:

- Klassische PKU: Sehr geringe oder keine Restaktivität von PAH, Phe-Konzentration im Blut > 1.200 µmol/L
- Milde/Moderate PKU: Teilweise Enzymaktivität, Phe-Konzentration im Blut 600–1.200 µmol/L
- Milde HPA: Deutlich höhere Restaktivität des Enzyms, Phe-Konzentration im Blut 120–600 µmol/L

Gemäß der aktuellen europäischen Leitlinie [12] beginnen Patientinnen und Patienten jedoch in der Regel mit der Behandlung, bevor sie ihren maximalen Phe-Blutspiegel erreichen, weshalb diese Einteilung nicht mehr adäquat sei. Die Leitlinie schlägt daher eine alternative Klassifizierung vor, nach Behandlungsbedürftigkeit und Co-Faktor-Ansprechen [12].

- ³⁾ Baseline (Wert zum Screening) ist definiert als Mittelwert der während der Screening-Periode gesammelten 3-tägigen Ernährungsprotokolle.
- ⁴⁾ In Modul 4 sowie in den Studienunterlagen finden sich zusätzlich abweichende Phe-Werte zum Screening, welche den Durchschnitt der letzten Phe-Werte einschließlich des zum Screening im Rahmen der Studie gemessenen Phe-Wertes abbilden. Diese Werte liegen für nur knapp 50% der Studienteilnehmenden vor. Es wird angenommen, dass die in Modul 4 dargestellten Werte historische Werte beinhalten, während die hier dargestellten Werte allein aus Screening-Erhebungen bestehen.
- ⁵⁾ Behandlung musste bis zu Beginn des Studienabschnitts Teil 1 ausgewaschen sein. Eine begleitende medikamentöse Therapie war während der gesamten Studienlaufzeit nicht erlaubt.
- ⁶⁾ Der Begriff „BH₄-Challenge“ ist in den Studienunterlagen nicht näher definiert.
- ⁷⁾ Hierbei handelt es sich um das verschriebene Gesamtprotein, nicht um die verschriebene Phe-Aufnahme.

Abkürzungen: BH₄: Tetrahydrobiopterin; BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; HPA: Hyperphenylalaninämie; k. A.: keine Angabe; Med.: medikamentös; MW: Mittelwert; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class nach MedDRA.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie 003 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie 003 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Die geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin (mg/kg/Tag) für die Studienwochen 1–6 wird im Anhang dargestellt. Diese wird als Parameter bzw. Schätzung der Compliance gegenüber der gewohnten (ggf. Phe-eingeschränkten) Diät, die während der gesamten Studiendauer stabil gehalten werden sollte, gewertet.

3.2 Mortalität

In der Studie 003 sind keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

Phe-Konzentration im Blut (ergänzend dargestellt)

Tabelle 11: Änderung der Phe-Konzentration im Blut im Vergleich zur Baseline; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, FAS (Datenschnitt: 11. Mai 2023)

Studie 003 Phe-Konzentration (ergänzend dargestellt) in µmol/L	Sepiapterin N = 56	Placebo N = 54
Baseline¹⁾		
n (%)	56 (100)	54 (100)
Mittelwert (SD)	645,6 (246,1)	667,8 (264,6)
Median (min; max)	648,5 (179,5; 1.350)	675,3 (289,5; 1.650)
Woche 5/6²⁾		
n (%)	56 (100)	54 (100)
Mittelwert (SD)	280,7 (237,0)	641,5 (270,2)
Median (min; max)	189 (59,9; 1.143,3)	595 (256; 1.563,3)

Studie 003 Phe-Konzentration (ergänzend dargestellt) in µmol/L	Sepiapterin N = 56	Placebo N = 54
Veränderung zu Baseline n (%)	56 (100)	54 (100)
Mittelwert (SD)	-364,8 (245,0)	-26,3 (199,4)
LS Mean [95%-KI]	-289,6 [-352,0; -227,2]	65,3 [0,07; 130,5]
LS Mean Difference Mean [95%-KI] ³⁾⁴⁾	-354,9 [-427,1; -282,7]	
p-Wert	< 0,0001	

¹⁾ MW von Tag -1 und 1 des 2. Teils der Studie (siehe Tabelle 6).

²⁾ MW aus Woche 5 und 6 (siehe Tabelle 6).

³⁾ Die Analyse basiert auf einem MMRM mit der Änderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Das Modell enthält Baseline Phe-Werte, Behandlung, Visite, die Interaktion Behandlung*Visite und die Stratifizierungsfaktoren Phe-Stratum zu Baseline (< 600 vs. ≥ 600 µmol/L) und Phe-Reduktion in Teil 1 (≥ 15 % bis < 30 % vs. ≥ 30 %) als feste Effekte und Patient/Patientin als zufälligen Effekt.

⁴⁾ Es gab keine wesentlichen Unterschiede bei der geschätzten täglichen Aufnahme des Phenylalanins im Studienverlauf (siehe Tabelle 15 im Anhang).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; Phe: Phenylalanin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;

3.4 Lebensqualität

In der Studie 003 wurden keine bewertungsrelevanten Daten zur Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheit wurde für Studienabschnitt Teil 2 ab dem Tag der Randomisierung bis Tag 42 (Woche 6), für die Personen, die in die LTE 004 übergangen oder bis 30 Tag nach der letzten Dosis, für Personen, die nicht in die LTE übergangen, erhoben und ausgewertet. Grundlage liefert die Sicherheitspopulation, welche dem FAS entspricht. Gegenstand ist der finale Datenschnitt vom 11. Mai 2023. Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor. Es traten keine schweren und schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse in Studienabschnitt Teil 2 auf.

Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11. Mai 2023)

Studie 003 Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem UE</i>	Sepiapterin N = 56 <i>n (%)</i>	Placebo N = 54 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾
UE (ergänzend dargestellt)	33 (58,9)	18 (33,3)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)	0 (0)	-
SUE	0 (0)	0 (0)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)	-

¹⁾ RR wurden post hoc mittels verallgemeinerter linearer Modelle berechnet. Alle Modelle wurden, wenn möglich, stratifiziert nach den Phe-Werten zu Baseline in Studienabschnitt Teil 1 (< 600 vs. ≥ 600 µmol/L) und der Phe-Reduktion in Studienabschnitt Teil 1 (≥ 15 % bis < 30 % vs. ≥ 30 %).

²⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: full analysis set; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Unerwünschte Ereignisse

In der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“ traten Ereignisse bei 7 Personen (12,5 %) im Sepiapterin-Arm und nur bei einer Person (1,9 %) im Placebo-Arm auf. Es zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Sepiapterin mit einem RR [95%-KI] von 6,75 [0,86; 53,05] gegenüber Placebo. Es traten keine Preferred Terms (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 10 % auf.

Tabelle 13: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11. Mai 2023)

Studie 003 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Sepiapterin N = 56 n (%)	Placebo N = 54 n (%)	RR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (21,4)	8 (14,8)	1,52 [0,69; 3,37] 0,30
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (19,6)	10 (18,5)	1,08 [0,50; 2,31] 0,93
Erkrankungen des Nervensystems	7 (12,5)	1 (1,9)	6,75 [0,86; 53,1]³⁾ 0,04
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (10,7)	4 (7,4)	1,45 [0,43; 4,88] 0,55

¹⁾ RR wurden post hoc mittels verallgemeinerter linearer Modelle berechnet. Alle Modelle wurden, wenn möglich, stratifiziert nach den Phe-Werten zu Baseline in Studienabschnitt Teil 1 (< 600 vs. ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$) und der Phe-Reduktion in Studienabschnitt Teil 1 (≥ 15 % bis < 30 % vs. ≥ 30 %).

²⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Test

³⁾ Modell ohne Stratifikations-Faktoren

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Bei der Studie 003 handelte es sich um eine zweigeteilte Studie. In Studienabschnitt Teil 1 wurden alle eingeschlossenen Personen auf ein Ansprechen untersucht. Dabei mussten die Phe-Werte nach einer 2-wöchigen, einarmigen, unverblindeten Behandlungsphase um mindestens 15 % reduziert werden, um in den Studienabschnitt Teil 2, eine Placebo-kontrollierte, doppelblinde, 6-wöchige Studienphase, aufgenommen werden zu können. Ein randomisierter Vergleich zwischen Sepiapterin und einer alternativen Behandlung an einer unselektierten und bezüglich Sepiapterin naiven Population wurde nicht durchgeführt. Dies wäre eine relevante Untersuchung für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Teilnehmende der Studie 003 unter 2 Jahren mit Ansprechen in Studienabschnitt 1 nahmen nicht an Studienabschnitt Teil 2 der Studie 003 teil und konnten direkt in die LTE 004 übergehen. Der pU zieht die LTE 004 nicht zur Nutzenbewertung heran. Es liegen keine geeigneten Ergebnisse für Teilnehmende unter 2 Jahren vor sowie keine gesonderten Langzeitnachbeobachtungsdaten für Teilnehmende aus der Studie 003 ab 2 Jahren. Personen ohne Ansprechen in Studienabschnitt Teil 1 wurden nicht weiter beobachtet.

Die Nutzenbewertung stützt sich auf den 2. Teil der Studie 003. Dabei handelt es sich um den vergleichenden Teil (RCT) der globalen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, multi-zentrischen, randomisierten Phase-III-Studie 003. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem „Phe-Wert zu Baseline“ in Studienabschnitt Teil 1 ($\text{Phe} < 600 \mu\text{mol/L}$ und $\text{Phe} \geq 600 \mu\text{mol/L}$) und der „mittleren prozentualen Phe-Reduktion“ in Studienabschnitt Teil 1 (≥ 15 bis $< 30 \%$ und $\geq 30 \%$). Untersucht wurde die Wirksamkeit von Sepiapterin im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hyperphenylalaninämie (HPA) bei Phenylketonurie (PKU). Eine angemessene Diät kann bei vielen Betroffenen mit PKU ein wichtiger Teil des Behandlungsschemas darstellen [12]. Die Probanden sollten während der gesamten Studiendauer ihre gewohnte (ggf. Phe-eingeschränkte) Ernährung ohne Änderungen fortsetzen (also keine Änderung der täglichen Phe-Aufnahme) und diese in einem Ernährungstagebuch dokumentieren (an 3 aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche). Primärer Endpunkt war die mittlere Veränderung der Phe-Konzentration im Blut von Baseline zu Woche 5 und 6 (Mittelwert über den zweiwöchigen Zeitraum) in Studienabschnitt Teil 2, der doppelblinden Phase der Studie. Weitere Endpunkte waren „Tyrosin-Konzentration im Blut“, „Phe:Tyrosin“, sowie die Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“).

Grundlage der vorliegenden Bewertung sind die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 11. Mai 2023.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Personen sowie Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit diagnostizierter HPA bei PKU, dokumentiert in der medizinischen Vorgeschichte mit mindestens zwei Messungen einer Phe-Konzentration im Blut $\geq 600 \mu\text{mol/L}$. Zudem musste eine Phe-Konzentration von $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ vorliegen entweder (1) zu einem Zeitpunkt während des Screenings oder (2) bei Berechnung des Mittelwerts der letzten 3 Phe-Konzentrationen aus der medizinischen Vorgeschichte (inklusive des Wertes bei Screening). In den Studienabschnitt Teil 2 (RCT) wurden von 187 gescreenten und 157 in Studienabschnitt

Teil 1 behandelten Personen insgesamt 110 Personen randomisiert (FAS-Population; Sepiapterin: 56 und Placebo: 54). Diese wiesen im Studienabschnitt Teil 1 ein Ansprechen auf Sepiapterin mit einer Reduktion der Phe-Konzentration im Blut von mindestens 15 % auf. Da die Selektion der Teilnehmenden für Studienabschnitt Teil 2 auf Basis des Ansprechens in Teil 1 vor der Randomisierung in Teil 2 stattfand, entspricht innerhalb von Teil 2 das FAS der ITT-Population.

In der Studienpopulation in Studienabschnitt Teil 2 (N = 110) zeigt sich eine größtenteils ausbalancierte Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen. Mehr als 60 % aller Teilnehmenden war < 18 Jahre alt. Das mediane Alter im Sepiapterin-Arm lag bei 13 und im Placebo-Arm bei 15 Jahren sowie das maximale Alter im Sepiapterin-Arm bei 47 Jahren und im Placebo-Arm bei 54 Jahren. Eine Erstdiagnose lag zur Geburt bei etwa 65 % aller Studienteilnehmenden vor. Der Anteil an Teilnehmenden mit einer klassischen PKU (sehr geringe oder keine Restaktivität von PAH) liegt im Sepiapterin-Arm mit 14 % 6 Prozentpunkte unter dem Anteil im Placebo-Arm (20 %). Alle übrigen Personen scheinen in die Kategorie der nicht-klassischen PKU zu fallen (moderate und milde Formen [3,12]). Genaue Angaben dazu liegen nicht vor. Unbehandelt zeigt sich bei der klassischen PKU (vorliegend bei etwa 17 % aller Studienteilnehmenden) entsprechend der nicht oder kaum vorhandenen PAH-Aktivität die höchste Phe-Konzentration im Blut (> 1.200 µmol/L) im Vergleich zu den anderen Typen [3,12].

Zwischen den beiden Studienarmen zeigen sich keine relevanten Unterschiede in der Krankheitssymptomatik aus der medizinischen Vorgeschichte. Die berichteten SOC aus der Vorgeschichte (≥ 10 %) umfassen studienarmübergreifend u. a. „Erkrankungen des Nervensystems“ (11 % über beide Studienarme), einschließlich der PT „Kognitive Störung“ (1 %), Epilepsie (1 %) oder „Sprechstörung entwicklungsbedingt“ (1 %).

Eine angemessene Diät kann bei vielen Betroffenen mit PKU einen wichtigen Bestandteil des Behandlungsschemas darstellen. Die gewohnte Ernährung vor Studienbeginn der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollte während der 6-wöchigen RCT-Phase der Studie 003 nicht geändert werden und die entsprechende Phe-Aufnahme stabil bleiben. Die Einhaltung der vorgegeben täglichen Phe-Aufnahme sollte anhand eines Tagebuchs überprüft werden, welches an 3 nicht weiter spezifizierten aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche ausgefüllt werden sollte. Es bestehen wesentliche Unklarheiten in Bezug auf die Zuverlässigkeit der Schätzungen der täglichen Phe-Aufnahme anhand der Tagebucheinträge, die in Kapitel 2.3 näher beschrieben sind, sodass nur eine eingeschränkte Interpretierbarkeit der diesbezüglichen Daten vorliegt. Ersichtlich ist jedoch, dass die Schätzwerte des täglichen Phe-Konsums (mit eingeschränkter Zuverlässigkeit) im Verlauf der Studie weitestgehend stabil und zwischen den Studienarmen vergleichbar waren (siehe Tabelle 15 im Anhang), sodass darauf basierend und unter Berücksichtigung der Verblindung keine Anzeichen für eine systematische Verzerrung ersichtlich sind. Das verschriebene diätische Gesamtprotein (nicht die verschriebene Phe-Aufnahme) in g pro Tag war im Median im Placebo-Arm mit 49 g höher als im Sepiapterin-Arm mit 38 g. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Empfehlungen zur Proteinaufnahme abhängig vom Körpergewicht sind und keine gewichtsadjustierten Angaben vorliegen. Beide Arme wiesen zudem zu Baseline vergleichbare Tyrosin-Werte auf (53,2–54,7 µmol/L). Der Body-Mass-Index (BMI) lag im Median im Placebo-Arm mit 22,5 etwas höher als im Sepiapterin-Arm, jedoch waren die Teilnehmenden im Placebo-Arm im Median auch 2 Jahre älter (15 ggü. 13 Jahre). Außerdem muss bei der Interpretation der BMI-Werte berücksichtigt werden, dass keine z-standardisierten Werte vorliegen und die Mehrzahl der Studienteilnehmenden unter 18 Jahren war.

Eine Vortherapie mit Pegvaliase hatte insgesamt nur 1 Person im Placebo-Arm. 33 Personen (59 %) im Sepiapterin-Arm und 24 Personen (44 %) im Placebo-Arm hatten in der Krankheitsgeschichte eine Tetrahydrobiopterin-(BH₄-)Vortherapie (mit Sapropterin). Ein größerer Unterschied zeigt sich beim Ansprechen auf eine – nicht näher definierte – BH₄-Challenge in der medizinischen Vorgeschichte. Darauf sprachen 24 Personen (43 %) im Sepiapterin-Arm und 13 Personen (24 %) im Placeboarm an. Während des Screenings standen 16 Personen (29 %) im Sepiapterin-Arm und 7 Personen (13 %) im Placebo-Arm unter einer BH₄-Therapie, die vor der ersten Sepiapteringabe in der Studie 003 ausgewaschen wurde. Unter einer BH₄-Therapie kann die Diät bei manchen Betroffenen teilweise gelockert werden, da Sapropterin die Phe-Konzentration im Blut reduziert [12]. Die Daten zur geschätzten täglichen Phe-Aufnahme (siehe Tabelle 15 im Anhang) deuten darauf hin, dass – trotz höherem Anteil an Personen mit BH₄-Vortherapie im Sepiapterin-Arm – die geschätzte tägliche Phe-Aufnahme zu Baseline zwischen den Studienarmen vergleichbar war.

Personen waren für die Dauer der RCT-Studie von 6 Wochen ohne aktive Begleit-Behandlung mit Pegvaliase oder einer BH₄-Therapie.

Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde im 1. Teil der Studie FI-konform für 2 Wochen in Abhängigkeit vom Alter verabreicht. Nach einer mindestens 2-wöchigen Auswaschphase wurde die Studienmedikation im 2. Teil der Studie (RCT) auftitriert. Dabei erhielten alle Personen in den ersten beiden Wochen 20 mg/kg/Tag, in den darauffolgenden beiden Wochen 40 mg/kg/Tag und in den Wochen 5 und 6 dann FI-konform 60 mg/kg/Tag. Eine Auftitrierung der Studienmedikation geht nicht aus der Fachinformation hervor, weshalb für den 6-wöchigen Studienabschnitt Teil 2 der Studie (RCT) lediglich von einer 2-wöchigen FI-konformen Dosierung zu Woche 5 und 6 ausgegangen werden kann. Ein Abbruch der Studienmedikation betraf im 2. Teil der Studie (RCT) lediglich 1 Person. Diese Person brach auf eigenen Wunsch die Studienmedikation ab. Die mediane Behandlungszeit lag in beiden Armen bei 42 Tagen. Eine Beobachtungszeit ist nicht angegeben. Personen, die nicht in die Langzeitnachsbeobachtungsstudie (LTE) 004 übergingen, sollten bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet werden. Dies betraf jedoch nur etwa 5 % aller Studienteilnehmenden in Studienabschnitt Teil 2.

4.2 Zulassungspopulation und Anwendungsgebiet

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Sepiapterin (Sephience™) ist für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU) zugelassen [11].

In die Studie 003 konnten insgesamt Patientinnen und Patienten jeden Alters eingeschlossen werden. Lediglich Personen über 2 Jahren, deren Ansprechen im Studienabschnitt Teil 1 ≥ 15 % war, wurden nach einer Auswaschphase in den randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten 2. Studienteil eingeschlossen. In diesem 2. Teil der Studie erhielten alle Personen im Sepiapterin-Arm 20 mg/kg/Tag in Woche 1 und 2, 40 mg/kg/Tag in Woche 3 und 4 und 60 mg/kg/Tag in Woche 5 und 6. Lediglich die Dosierungen zu Woche 5 und 6 entsprechen den Angaben in der Fachinformation und sind somit zulassungskonform. Eine Auftitration kann der Fachinformation nicht entnommen werden. Kinder, die < 2 Jahre waren, wurden auch bei Response nicht in den 2. Teil der Studie (RCT) überführt, sondern gingen direkt in die anschließende einarmige LTE 004 über. Zur Nutzenbewertung liegen daher nur vergleichende Daten für Kinder ab 2 Jahren vor. Der überwiegende Anteil (> 65 %) der

eingeschlossenen Teilnehmenden war < 18 Jahre alt und das mediane Alter lag bei 13 Jahren im Sepiapterin-Arm bzw. 15 Jahren im Placebo-Arm. Personen > 54 Jahre waren nicht in der Studie vertreten. Somit ist die Studienpopulation im Vergleich zur Zulassungspopulation in Bezug auf das Alter eingeschränkt. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren jegliche klinisch signifikanten Laborabnormalitäten gemäß Prüfpersonal. Es kann nicht beurteilt werden, wie umfangreich Personen aufgrund klinisch signifikanter Laborabnormalitäten im Vergleich zum Versorgungskontext ausgeschlossen wurden und ob bzw. inwiefern dadurch eine Abweichung zur Zulassungspopulation besteht.

Insgesamt wurden knapp 17 % mit einer klassischen PKU in die Studie eingeschlossen, womit knapp 83 % der Teilnehmenden vermutlich mildere Formen der PKU oder HPA aufwiesen. Es ist jedoch unklar, ob alle Subtypen der PKU vertreten sind. Die Verteilung der Phe-Werte zum Screening weist zwar auf eine breite Range der Phe-Werte hin (und damit möglicherweise auf eine breite Range der Erkrankungsschweregrade), jedoch liegen keine Daten dazu vor, wie viele Studienteilnehmenden zu Studienbeginn gänzlich (inkl. diätisch) unbehandelt waren. So ist zu beachten, dass bspw. knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn medikamentös vorbehandelt war (hauptsächlich mit BH₄) und 22 % während des Screenings medikamentös behandelt wurden, während die Einteilung in die PKU-Subtypen anhand der unbehandelten Phe-Werte (und der PAH-Restaktivität) erfolgte.

Es liegen nur eingeschränkte Informationen zum BH₄-Ansprechen der Studienpopulation vor; diese sind Tabelle 10 zu entnehmen. Gemäß diesen Angaben lag bei etwa 26 % aller Studienteilnehmenden ein Nicht-Ansprechen auf eine nicht näher definierte BH₄-Challenge in der medizinischen Vorgeschichte vor, zu 16 Personen (29 %) im Sepiapterin-Arm und 28 Personen (52 %) im Placebo-Arm liegen diesbezüglich keinerlei Informationen vor. Da gemäß Leitlinien-Angaben [12] nur ein Subset der Patientinnen und Patienten mit PKU auf eine BH₄-Therapie (mit Sapropterin) anspricht, erscheint im Anwendungsgebiet und im Kontext der Zulassungspopulation relevant, inwiefern bzw. wie viele Personen, die auf BH₄ nicht ansprechen, in der Studienpopulation enthalten sind und ob diese ggf. von einer Therapie mit Sepiapterin profitieren könnten.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Beteiligte Studienzentren lagen zu einem großen Anteil (7 von 13 Ländern) in Europa. An der Studie 003 waren zudem 3 deutsche Studienzentren beteiligt. Regionsspezifische Angaben zu den Studienteilnehmenden zeigen, dass 50 % der Studienteilnehmenden aus Regionen Europas stammen. Über 90 % der Studienteilnehmenden waren kaukasischer Abstammung. Die Daten werden hinsichtlich der genannten Parameter als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3 Zusammenfassende Einschätzung zum Verzerrungspotential und der Ergebnissicherheit

Das Verzerrungspotential wird für den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studienabschnitt Teil 2 der Studie 003 (RCT) als niedrig eingeschätzt. Es wurden jedoch lediglich Personen in die beiden Arme von Studienabschnitt Teil 2 randomisiert, die ein Ansprechen auf Sepiapterin von mindestens 15 % nach 2-wöchiger Open-label-Behandlung in Teil 1 der Studie zeigten. Durch diese Beschränkung des Einschlusses auf Responder ist die Ergebnissicherheit erheblich eingeschränkt. Vergleichende Studiendaten bzw. Ergebnisse für Non-Responder auf Sepiapterin liegen nicht vor.

Auch für Kinder unter 2 Jahren und Personen ab 54 Jahren liegen keine vergleichenden Studiendaten vor, woraus diesbezügliche Einschränkungen der externen Validität der Ergebnisse resultieren. Eine weitere Einschränkung der Ergebnissicherheit ist durch die kurze 6-wöchige Dauer des randomisierten Vergleichs bei lediglich 2-wöchiger fachinformationskonformer Dosierung von Sepiapterin gegeben. Eine Untertherapie in 4 von 6 Wochen im Sepiapterin-Arm geht möglicherweise für den Sepiapterin-Arm mit einer Unterschätzung bezogen auf Wirksamkeitsendpunkte und einer Überschätzung bezogen auf Sicherheitsendpunkte im Vergleich zu einer durchgehend fachinformationskonformen Therapie einher.

In der Gesamtschau liegen für die Ergebnisse aus dem Studienabschnitt Teil 2 ein niedriges Verzerrungspotential und eine erheblich eingeschränkte Ergebnissicherheit vor.

4.4 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Im Verlauf der RCT-Phase der Studie 003 ist keine Person verstorben.

4.5 Morbidität

Der pU reicht in der Kategorie Morbidität Ergebnisse zu folgenden Endpunkten ein: Phenylalanin-(Phe-)Konzentration im Blut, Tyrosin-Konzentration im Blut und Verhältnis Phe:Tyrosin. Diese Laborparameter werden als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt. Die ebenfalls in der Kategorie Morbidität eingereichte „geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin“ wird in der Nutzenbewertung nicht als Endpunkt berücksichtigt, da es sich dabei um einen Compliance-Parameter handelt (siehe Kapitel 2.3.2). Diesbezügliche Daten werden jedoch im Anhang dargestellt.

Es liegen somit keine Ergebnisse zu unmittelbar patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität vor.

Bei dem primären Endpunkt „Phe-Konzentration im Blut“ handelt es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch um einen klinisch relevanten Laborparameter zur Diagnose und Therapiesteuerung, weshalb dieser ergänzend dargestellt wird. Für den Endpunkt liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Sepiapterin gegenüber Placebo vor (Least Squares (LS) Mean Difference [95%-KI]: 354,9 [-427,1; -282,7]; p-Wert: < 0,0001). Das Verzerrungspotential des primären Endpunktes wird auf Grund der Untertherapie im Sepiapterin-Arm bis einschließlich Woche 4 (im Vergleich zur Fachinformation) als hoch eingeschätzt; jedoch wird von einer potenziellen Unterschätzung des Effektes zu Ungunsten von Sepiapterin ausgegangen. Die tägliche Phe-Aufnahme sollte während der gesamten Dauer der Studie stabil bleiben und wurde anhand von 3 Tagebucheinträgen pro Woche geschätzt. Zwar bestehen Unklarheiten bezüglich der Zuverlässigkeit dieser Schätzwerte (siehe Kapitel 4.1), jedoch waren diese im Studienverlauf weitgehend stabil und zwischen den Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 15 im Anhang), sodass unter Berücksichtigung der Verblindung keine Hinweise auf eine systematische Verzerrung der Ergebnisse des primären Endpunktes vorliegen.

4.6 Lebensqualität

Es liegen keine Ergebnisse zu Endpunkten der Lebensqualität vor.

4.7 Sicherheit

Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer der Sicherheit der RCT-Phase der Studie vor. Die mediane Behandlungszeit betrug in beiden Armen 42 Tage. Eine Beobachtung der Sicherheit erfolgte laut Studienunterlagen ab dem Tag der Randomisierung bis Tag 42 für die Personen, die in die LTE 004 übergingen, oder bis 30 Tag nach der letzten Gabe der Studienmedikation für Personen, die nicht in die LTE übergingen. Aus beiden Armen gingen ca. 94 % aller Personen in die LTE 004 über, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Beobachtungszeit der Teilnehmenden größtenteils mit der Behandlungszeit übereinstimmt und sich die Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Vergleichende Daten liegen für einen Zeitraum von 6 Wochen gegenüber Placebo vor. Insgesamt traten bei 33 Personen (59 %) im Sepiapterin-Arm und bei 18 Personen (33 %) im Placebo-Arm mindestens ein UE auf. Die häufigsten SOC (> 15 %) waren dabei: „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Kein UE (PT) lag dabei bei > 10 % des FAS vor. In der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Sepiapterin (RR [95%-KI] = 6,75 [0,86; 53,1]). Es traten keine schweren und schwerwiegenden UE in Teil 2 (RCT) der Studie 003 auf. Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass die beobachteten UE möglicherweise auch Symptome der Grunderkrankung beinhalten können.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die RCT-Phase der Studie 003 als hoch eingeschätzt, da eine Verzerrung durch eine Untertherapie in 4 der 6 Wochen im Vergleich zur Fachinformation vorliegt. Diese kann mit einer möglichen Verzerrung zu Gunsten von Sepiapterin einhergehen. Neben der geringen Zeitdauer des Vergleichs von 6 Wochen ist anzumerken, dass durch das Studiendesign ausschließlich Personen für diesen Vergleich berücksichtigt wurden, die zuvor auf eine 2-wöchige Gabe mit Sepiapterin ein Ansprechen (≥ 15 %) gezeigt haben. Ein randomisierter Vergleich zwischen Sepiapterin und einer alternativen Behandlung an einer unselektierten und bezüglich Sepiapterin naiven Population wäre auch für die Einschätzung des Zusatznutzens von Sepiapterin bezüglich der Endpunktkategorie Sicherheit hilfreich gewesen.

Die European Medicines Agency (EMA) schreibt in ihrem CHMP-Bericht vom 25. April 2025, dass die Sicherheitsdaten aus der klinischen Phase-III-Studie 003 und der einarmigen LTE 004 zeigen, dass Sepiapterin im Allgemeinen gut vertragen wurde. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE), die bei mehr als 10 % der Probanden mit PKU auftraten, waren Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Durchfall. Es wird angemerkt, dass keine Daten zu Personen > 65 Jahren und nur eine geringe Anzahl an Personen < 2 Jahren vorliegen. Zudem fehlen ausreichende Daten zur Langzeitsicherheit und u. a. zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit [2].

In der Gesamtschau zeigt sich für eine vergleichende 6-wöchige Beobachtung von Sepiapterin gegenüber Placebo bei hohem Verzerrungspotential in der Endpunktkategorie Sicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sepiapterin in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Schwere UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden in beiden Studienarmen nicht berichtet. Auf Basis der vorliegenden Daten ist keine valide Aussage zur langfristigen Sicherheit von Sepiapterin im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Sepiapterin ist zugelassen für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU). Die Nutzenbewertung von Sepiapterin basiert auf der 6-wöchigen RCT-Phase der zulassungsbegründenden Studie 003. Es handelt sich bei der RCT-Phase der Studie 003 um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sepiapterin gegenüber Placebo in Patientinnen und Patienten mit PKU ab 2 Jahren und mit einem Phe-Ansprechen auf Sepiapterin ($\geq 15\%$) in einer davor erfolgten einarmigen, 2-wöchigen unverblindeten Testung auf Response.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Sepiapterin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ($\uparrow$) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ($\downarrow$) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ($\leftrightarrow$) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, FAS/Sicherheitspopulation¹⁾

Studie 003 (Teil 2) Darstellung der Ergebnisse	Sepiapterin N = 56		Placebo N = 54		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Mortalität						
Todesfälle ²⁾	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer	
	56	0 (0)	54	0 (0)	-	↔
Sicherheit ³⁾						
Unerwünschte Ereignisse	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
Schwere UE ⁴⁾	56	0 (0)	54	0 (0)	-	↔
SUE		0 (0)		0 (0)	-	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte		0 (0)		0 (0)	-	↔

¹⁾ Full Analysis Set/Sicherheitspopulation (FAS; siehe Kapitel 2.4). Im vorliegenden Fall ist das FAS identisch mit der Sicherheitspopulation.

²⁾ Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.

³⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.

⁴⁾ Die Schweregradeinteilung erfolgte gemäß CTCAE (Version 5.0).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Sephience (Sepiapterin): CHMP assessment report EMEA/H/C/006331/0000 [online]. 25.04.2025. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 19.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sephience-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Sephience (sepiapterin): Summary of opinion EMA/CHMP/132388/2025 [online]. 25.04.2025. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 08.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-sephience_en.pdf.
3. **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;107(2):234-250.
4. **PTC Therapeutics.** Documentation of inter-laboratory standardisation methods of quality assurance procedures; PTC923-MD-003-PKU; study information [unveröffentlicht]. 29.12.2022.
5. **PTC Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Sepiapterin (Sephience), Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.07.2025.
6. **PTC Therapeutics.** A phase 3 open-label extension study of PTC923 in phenylketonuria; PTC923-MD-004-PKU; clinical protocol [unveröffentlicht]. 06.12.2021.
7. **PTC Therapeutics.** A phase 3 open-label study of PTC923 (sepiapterin) in phenylketonuria; PTC923-MD-004-PKU; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 25.11.2024.
8. **PTC Therapeutics.** A phase 3 study of PTC923 in subjects with phenylketonuria: sepiapterin; PTC923-MD-003-PKU; clinical study report [unveröffentlicht]. 14.02.2024.
9. **PTC Therapeutics.** A phase 3 study of PTC923 in subjects with phenylketonuria; PTC923-MD-003-PKU; clinical protocol [unveröffentlicht]. 24.06.2022.
10. **PTC Therapeutics.** A phase 3 study of PTC923 in subjects with phenylketonuria; PTC923-MD-003-PKU; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 13.04.2023.
11. **PTC Therapeutics.** Sephience 250 mg/1000 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel [online]. 06.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. **Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, et al.** European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. *Mol Genet Metab* 2025;145(2):109125.

Anhang

Geschätzte tägliche Phe-Aufnahme

Tabelle 15: Geschätzte tägliche Phe-Aufnahme; Studienabschnitt Teil 2 (RCT) der Studie 003, FAS (Datenschnitt: 11. Mai 2023)

Studie 003 Geschätzte tägliche Phe-Aufnahme (mg/kg/Tag)¹⁾	Sepiapterin N = 56	Placebo N = 54
Baseline (Wert zum Screening)²⁾		
n (%)	55 (98,2) ³⁾	52 (96,3) ³⁾
MW (SD)	22,8 (12,6)	24,3 (14,8)
Median (min; max)	20,1 (2,56; 59,08)	19,6 (7,52; 71,1)
Woche 1		
n (%)	54 (96,4) ³⁾	51 (94,4) ³⁾
MW (SD)	27,6 (36,5)	23,1 (14,2)
Median (min; max)	20,3 (2,63; 270)	17,4 (6,30; 66,9)
Woche 2		
n (%)	55 (98,2) ³⁾	54 (100) ³⁾
MW (SD)	23,1 (12,5)	22,4 (14,4)
Median (min; max)	19,7 (2,78; 59,9)	18,2 (6,96; 69,3)
Woche 3		
n (%)	52 (92,9) ³⁾	51 (94,4) ³⁾
MW (SD)	21,6 (11,9)	23,3 (14,00)
Median (min; max)	19,8 (2,45; 66,7)	18,5 (6,96; 61,9)
Woche 4		
n (%)	54 (96,4) ³⁾	53 (98,1) ³⁾
MW (SD)	22,0 (12,8)	22,9 (15,8)
Median (min; max)	19,4 (2,56; 69,3)	17,3 (6,64; 80,6)
Woche 5		
n (%)	52 (92,9) ³⁾	50 (92,6) ³⁾
MW (SD)	22,5 (13,1)	23,7 (18,0)
Median (min; max)	18,8 (2,67; 57,0)	18,1 (5,99; 101)
Woche 6		
n (%)	51 (91,1) ³⁾	50 (92,6) ³⁾
MW (SD)	21,4 (12,0)	23,5 (16,8)
Median (min; max)	19,7 (0,91; 59,5)	18,4 (7,72; 87,1)

¹⁾ Geschätzt anhand eines 3-tägigen Diätberichtes pro Woche. Angaben zu der konkreten Berechnung der Phe-Menge anhand der Ernährungstagebücher konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

²⁾ Baseline (Wert zum Screening) ist definiert als Mittelwert der während der Screening-Periode gesammelten 3-tägigen Ernährungsprotokolle.

³⁾ Prozentangaben aus eigener Berechnung.

Abkürzungen: FAS: full analysis set; MW: Mittelwert; Phe: Phenylalanin; RCT: randomised controlled trial; SD: Standardabweichung.