

Amendment 1/2

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 15. Oktober 2025

Datum des Amendments: 19. Dezember 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Hintergrund	4
2 Fragestellung	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Methodische Einschätzungen	7
4.1 Nachgereichte Responderauswertungen Studie 003 und Angaben zu fehlenden Werten	7
5 Zusammenfassung	8
Referenzen	9

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPA	Hyperphenylalaninämie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Juli 2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie e PTC923-MD-003-PKU (003) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es 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 Phenylketonurie (PKU) ab 2 Jahren und mit einem Phenylalanin-(Phe-)Ansprechen auf Sepiapterin ($\geq 15\%$) in einer davor erfolgten einarmigen, 2-wöchigen unverblindeten Testung auf Response.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden, fand am 24. November 2025 statt.

Mit der schriftlichen Stellungnahme hat der pU Klarstellungen und weitere Responderanalysen zum primären Endpunkt der Studie PTC923-PKU-003 vorgelegt.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Nachbewertung der vollständigen Studienunterlagen.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 05. November 2025 und am 27. November 2025 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Auswertungen der Studie AMPPTC923-PKU-003, im Folgenden nur 003 genannt, diskutiert. In Amendment 2 werden darüber hinaus die durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Studienergebnisse der kürzlich abgeschlossenen Studie AMPLIPHY/PTC923-PKU-301 dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Sepiapterin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

Schriftliche Stellungnahme des pU vom 05.11.2025 und 27.11.2025.

- Schriftliche Stellungnahme / ergänzende Unterlagen [1,2,3]

4 Methodische Einschätzungen

4.1 Nachgereichte Responderauswertungen Studie 003 und Angaben zu fehlenden Werten

Zusätzlich zur primären Auswertung (Mixed Model Repeated Measures (MMRM)) reichte der pU mit dem Dossier präspezifizierte Responderanalysen für die Schwellenwerte < 600 µmol/l, < 360 µmol/l und nicht präspezifizierte für den Schwellenwert < 120 µmol/l ein. Geforderte Sensitivitätsanalysen wurden lediglich für den Schwellenwert von < 600 µmol/l nachgereicht. In der Zusammenschau mit den nachgereichten Informationen und Auswertungen wurden die vorgelegten Responderanalysen somit lediglich für diesen Schwellenwert nachvollziehbar dargelegt.

In einer amerikanischen Leitlinie [4] wird für alle Personen ein zu erreichender und lebenslang zu erhaltender Phe-Zielwert von ≤ 360 µmol/l empfohlen und in einer europäischen Leitlinie [5] wird ein empfohlener therapeutischer Target Phe-Wert von 120 µmol/l – 360 µmol/l für Personen < 12 Jahre angegeben. Für Personen > 12 Jahre liegt der Wert zwischen 120 µmol/l und 600 µmol/l. Hinsichtlich der Responderanalysen erscheint der Schwellenwert von < 600 µmol/l auf Grundlage von Leitlinien insbesondere für Personen < 12 Jahre in der Studie nicht relevant. Es befinden sich etwas mehr als 30 % der Studienteilnehmenden mit einem Alter < 12 Jahre in der Studie.

Da die Betrachtung des Schwellenwertes von 600 µmol/l laut Leitlinieneinschätzung für einen wesentlichen Anteil der Personen in der Studie nicht relevant ist, werden diese Responderanalysen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die kontinuierlichen Daten werden, wie in der Nutzenbewertung, ergänzend dargestellt.

Bezüglich fehlender Werte in den kontinuierlichen Auswertungen gibt der pU mit der Stellungnahme an, dass bei einer Person im Sepiapterin- und bei 2 Personen im Placebo-Arm lediglich ein Einzelwert für die Woche 5/6 vorlag. Bei > 90 % der Studienteilnehmenden wurden die Werte vollständig (3 Messungen) erhoben. Eine relevante Ungleichverteilung der fehlenden Werte zwischen den Studienarmen liegt somit nicht vor und die Parallelität der Erhebungen scheint gegeben, weshalb ein verzerrender Einfluss nicht gesehen wird. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Phe-Aufnahme bleibt wegen einer Untertherapie in 4 der 6 Wochen Studienlaufzeit jedoch unverändert bei „hoch“.

5 Zusammenfassung

Für die Studie 003 ergeben sich durch das Amendment keine veränderten Einschätzungen zur Nutzenbewertung.

Referenzen

1. **PTC Therapeutics.** Nachreichung Studien 301 und 003; tables [unveröffentlicht]. 27.11.2025.
2. **PTC Therapeutics.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Sepiapterin (Phenylketonurie) [unveröffentlicht]. 05.11.2025.
3. **PTC Therapeutics.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Sepiapterin (Phenylketonurie); Nachgereichte Unterlagen zur Anhörung vom 24.11.2025 [unveröffentlicht]. 27.11.2025.
4. **Smith WE, Berry SA, Bloom K, Brown C, Burton BK, Demarest OM, et al.** Phenylalanine hydroxylase deficiency diagnosis and management: A 2023 evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2025;27(1):101289.
5. **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.