

Amendment 2/2

**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

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Studienbewertung	9
2.1 Verwendete Quellen	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität	16
2.3.2 Morbidität	17
2.3.3 Lebensqualität	19
2.3.4 Sicherheit	20
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	22
2.4 Statistische Methoden	23
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	25
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	27
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	27
3.2 Mortalität	30
3.3 Morbidität	30
3.4 Lebensqualität	31
3.5 Sicherheit	31
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	33
4.1 Design und Methodik der Studie	34
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation	37
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit	39
4.4 Mortalität	39
4.5 Morbidität	40
4.6 Lebensqualität	40
4.7 Sicherheit	40
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	43
Referenzen	45
Anhang	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie 301	9
Tabelle 2:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 301.....	13
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention der Studie 301	14
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 301	16
Tabelle 5:	Erhebungszeitpunkte der ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 301....	22
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der Studie 301, Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over).....	25
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 301, Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over)	26
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben; Studie 301.....	27
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over) der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)	28
Tabelle 10:	Änderung der Phe-Konzentration im Blut im Vergleich zu Baseline; Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over) der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)	30
Tabelle 11:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE, Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over) der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)	31
Tabelle 12:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie 301; Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over) der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)	32
Tabelle 13:	Einschätzung zu den Studien 003 und 301	33
Tabelle 14:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse; Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over) der Studie 301, FAS/Sicherheitspopulation).....	43
Tabelle 15:	Responderanalysen EQ-5D VAS; Studienabschnitt Teil 2: ausschließlich 1. Behandlungsperiode der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025).....	47
Tabelle 16:	Geschätzte tägliche Phe-Aufnahme; Studienabschnitt Teil 2 der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie 301.....	13
------------------------------------------------------------------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
BMI	Body-Mass-Index
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EOS	End of Study
EP	Endpunkt
ETV	Early-Termination-Visite
FAS	Full Analysis Set
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomerular Filtration Rate
HPA	Hyperphenylalaninämie
HWZ	Halbwertszeit
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
NB	Nutzenbewertung
OR	Odds Ratio
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
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
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.

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, Placebokontrollierte, 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 Nutzenbewertung wurde 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. 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 Daten zu einer kürzlich abgeschlossenen Studie PTC923-PKU-301 nachgereicht. Diese war nicht Teil der Dossierbewertung. Bei der Studie handelt es sich um einen Vergleich von Sepiapterin mit dem aktiven Komparator Sapropterin.

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

1 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 05. November 2025 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Studienergebnisse der Studie PTC923-PKU-301 dargestellt. In Amendment 1 werden darüber hinaus die im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung am 05.11.2025 und 27.11.2025 nachgereichten Auswertungen der Studie PTC923-PKU-003 diskutiert.

2 Studienbewertung

Die Studie AMPLIPHY (PTC923-PKU-301), im Folgenden nur 301 genannt, wurde durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

2.1 Verwendete 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 zur Studie PTC-PKU-301 (AMPLIPHY) [4,11,12]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 301 [5,6,7,8,9,10]
- Fachinformation jeweils zu Sepiapterin [13] und zu Sapropterin [1]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 301

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Die Studie 301 ist eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene zweiteilige Phase-III-Studie im Cross-over-Design zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sepiapterin im Vergleich zu Sapropterin bei Teilnehmern ≥ 2 Jahren mit PKU.</p> <p>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. Teilnehmende, die im Rahmen der 14-tägigen Therapie eine Reduktion der Phenylalanin-(Phe-)Werte im Blut von ≥ 20 % erlebten, wurden als Responder klassifiziert und gingen in Studienabschnitt Teil 2 über.¹⁾</p> <p>Studienabschnitt Teil 2: offene, aktiv-kontrollierte Cross-over-Behandlungsphase mit 1:1-Randomisierung Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen in Studienabschnitt Teil 1 wurden auf die Sequenzen Sapropterin-Sepiapterin (1. Sequenz) oder Sepiapterin-Sapropterin (2. Sequenz) für jeweils 4 Wochen mit zwischenzeitlicher 2-wöchiger Auswaschphase randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1). Non-Responder jeglichen Alters aus Teil 1 wurden von Studienabschnitt Teil 2 ausgeschlossen.²⁾</p> <p>Studienablauf (siehe Abbildung 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-/Auswasch-/Ernährungskontroll-Phase: bis zu 45 Tage³⁾⁴⁾ • 7-Tage-Auswaschphase bei Personen unter BH₄-Supplementierung • Teil 1: 14-tägige Testung auf Response⁵⁾ ggü. Sepiapterin mit anschließender 14–21-tägiger Auswaschphase: 28–35 Tage

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Teil 2: randomisierte, offene, Cross-over-Behandlungsphase: 84 Tage <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sepiapterin 60 mg/kg täglich über 4 Wochen/28 Tage, gefolgt von Sapropterin 20 mg/kg täglich über 4 Wochen/28 Tage (auf jede Behandlungsphase folgt eine 14-tägige Auswaschphase [+3 Tage Spielraum]) ◦ Sapropterin 20 mg/kg täglich über 4 Wochen, gefolgt von Sepiapterin 60 mg/kg täglich über 4 Wochen (auf jede Behandlungsphase folgt eine 14-tägige Auswaschphase [+3 Tage Fenster]). • Übergang in offene LTE 004⁶⁾ <p>Stratifizierte Randomisierung mittels Blockrandomisierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere prozentuale Phe-Reduktion in Studienabschnitt Teil 1 (≥ 20 bis < 30 % ggü. ≥ 30 %) <p>Die Studie 301 ist abgeschlossen. Bei Studienabschnitt Teil 1 der Studie 301 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 Cross-over-Studienteil) 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.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich oder weiblich ≥ 2 Jahre • klinisch diagnostizierte PKU mit HPA dokumentiert in der medizinischen Vorgeschichte mit mindestens 2 Messungen von Phe im Blut ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ • Phe-Werte im Blut ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ unter der aktuellen Therapie zu einem Zeitpunkt während des Screenings und Phe-Werte im Blut ≥ 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 ≥ 20 %) auf Behandlung mit Sepiapterin in Studienabschnitt Teil 1 • Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei Screening einen negativen Schwangerschaftstest haben und einwilligen, abstinenz zu bleiben oder konsistent und korrekt eine hocheffektive Verhütungsmethode zu nutzen, falls sexuell aktiv • willig, die aktuelle Diät unverändert beizubehalten⁷⁾ <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinale Erkrankung (wie Reizdarmsyndrom, entzündliche Darmerkrankungen, chronische Gastritis, 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 Prüfpersonal⁸⁾ • ernste, 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 würde

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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-carbinolaminderhydratase • vorangegangene medizinische Vorgeschichte und/oder Evidenz einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung und/oder Zustände, die moderate und schwere Niereninsuffizienz umfassen (glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min) und/oder unter Behandlung bei einem Nephrologen • jegliche abnormale Ergebnisse einer physischen Untersuchung und/oder Laborergebnisse, die auf Anzeichen oder Symptome einer Nierenerkrankung hinweisen⁹⁾ • benötigte begleitende Behandlung mit Levodopa oder einem anderen Arzneimittel, von der bekannt ist, die Folsäuresynthese zu unterdrücken (z. B. Methotrexat) • großer medizinischer Eingriff (Operationen) innerhalb von 90 Tage von Screening • nicht bereit, BH₄-Supplementierung abzusetzen (z. B. Sapropterin) • aktuelle, begleitende Behandlung mit Pegvaliase oder Behandlung innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening • mehr als 20 % Abweichung bei der Phe-Einnahme, gemessen anhand der obligatorischen wöchentlichen Erfassung der Ernährung über 3 Tage während 4 aufeinanderfolgenden Wochen (Beobachtungszeitraum zur Ernährungskontrolle während des Screenings)
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 111</p> <p>Studienabschnitt Teil 1: N = 82</p> <p>davon Responder ≥ 20 %: N = 67</p> <p>Randomisiert in</p> <p>Studienabschnitt Teil 2: N = 62¹⁰⁾</p> <p>Sequenz 1: N = 30</p> <p>Sequenz 2: N = 32</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren</p> <p>Australien (3), Kanada (2), Tschechische Republik (1), Dänemark (1), Frankreich (2), Deutschland (2), Italien (1), Niederlande (1), Polen (1), Slowenien (1), Spanien (2), Vereinigtes Königreich (2)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient erste Visite: 10. April 2024; • letzter Patient letzte Visite 13. März 2025 <p>Die Studie ist abgeschlossen. Der finale Datenschnitt, der 13. März 2025 (finaler Datenschnitt und Studienende waren nicht präspezifiziert) mit einem Datenbankschluss vom 03. April 2025 ist Gegenstand der Nutzenbewertung. Interimsanalysen waren nicht geplant.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Studienabschnitt 1: Untersuchung des Ansprechens</p> <p><u>Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening der Patientinnen und Patienten auf Geeignetheit für Studienabschnitt 2. <p>Studienabschnitt 2: doppelblinde Studie mit 1:1-Randomisierung</p> <p>Primärer Endpunkt Mittlere Veränderung der Phe-Konzentration im Blut von Baseline zu Woche 3 und 4 für jede Behandlungsperiode in Studienabschnitt Teil 2 (Mittelwert über den zweiwöchigen Zeitraum).</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Phe-Werten ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ zu Baseline, die Phe-Werte < 600 $\mu\text{mol/L}$ am Ende jeder Behandlungsperiode in Teil 2 erreichen. • Anteil Patienten mit Phe-Werten ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ zu Baseline, die Phe-Werte < 360 $\mu\text{mol/L}$ am Ende jeder Behandlungsperiode in Teil 2 erreichen • Anteil Patienten mit Phe-Werten ≥ 120 $\mu\text{mol/L}$ zu Baseline, die Phe-Werte < 120 $\mu\text{mol/L}$ am Ende jeder Behandlungsperiode in Teil 2 erreichen¹¹⁾ • UE (treatment-emergent adverse events, TEAE), klinische Labortests, Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und EKGs <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Bewertungen von Geschmack, Schmeckhaftigkeit und Akzeptanz (nur Teilnehmer < 18 Jahre) • Veränderungen der Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert unter Verwendung des PKU-QOL-Fragebogens¹²⁾ • Veränderungen der Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert unter Verwendung des EQ-5D

¹⁾ Personen mit einer Phe-Reduktion < 20 % werden als Non-Responder gewertet. Bei Non-Respondern erfolgt der vorzeitige Abbruch der Studie (early termination visit; ETV).

²⁾ Abweichung von der Zulassungspopulation.

³⁾ Während der 24- bis 30-tägigen Beobachtungsphase zur Ernährungskontrolle setzten die Teilnehmenden ihre gewohnte Ernährung fort, ohne Änderungen hinsichtlich des Gesamtproteingehalts, des Nicht-Phe-Proteingehalts aus medizinischer Nahrung oder des täglichen Phe-Verzehrs, und führten 4 Wochen lang wöchentlich ein 3-tägiges Ernährungstagebuch. Teilnehmende mit einer Abweichung von > 20 % beim Phe-Verzehr während der Beobachtungsphase zur Ernährungskontrolle wurden als nicht für die Studie geeignet eingestuft.

⁴⁾ Teilnehmende, die bei der Screening-Untersuchung eine exogene BH_4 -Supplementierung (d. h. Sapropterin [Kuvan®]) erhielten, absolvierten vor der Dosierung eine 7-tägige Auswaschphase innerhalb der Beobachtung zur Ernährungskontrolle.

⁵⁾ Response: Senkung des Phe-Spiegels im Blut um ≥ 20 %.

⁶⁾ Für alle Personen, die die Studie 301 erfolgreich beendeten.

⁷⁾ 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 Gesamtprotein- sowie den entsprechenden Phe-Verzehr und stand in regelmäßigem Kontakt mit den Teilnehmenden, um die Notwendigkeit zu bekräftigen, die gewohnte Ernährung ohne Änderungen beizubehalten.

- ⁸⁾ 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.
- ⁹⁾ Einschließlich einer berechneten GFR < 60 ml/min/1,73 m².
- ¹⁰⁾ 5 Personen wurden trotz Response wegen Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien vom Studienabschnitt Teil 2 ausgeschlossen.
- ¹¹⁾ Nachträglich eingeführt und lediglich im SAP vom 31. März 2025 beschrieben.
- ¹²⁾ Lediglich für eine Teilpopulation erhoben, da nach Angaben des pU der Fragebogen nur in den Sprachen Englisch, Türkisch, Niederländisch, Deutsch, Spanisch, Italienisch, Portugiesisch und Französisch validiert wurde.

Abkürzungen: BH₄: Tetrahydrobiopterin; EKG: Elektrokardiogramm; ETV: early termination visit; GFR: glomerular filtration rate; HPA: Hyperphenylalaninämie; LTE: Langzeitnachsbeobachtungsstudie; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; SAP: Statistischer Analyseplan; TEAE: treatment-emergent adverse events; UE: unerwünschte Ereignisse.

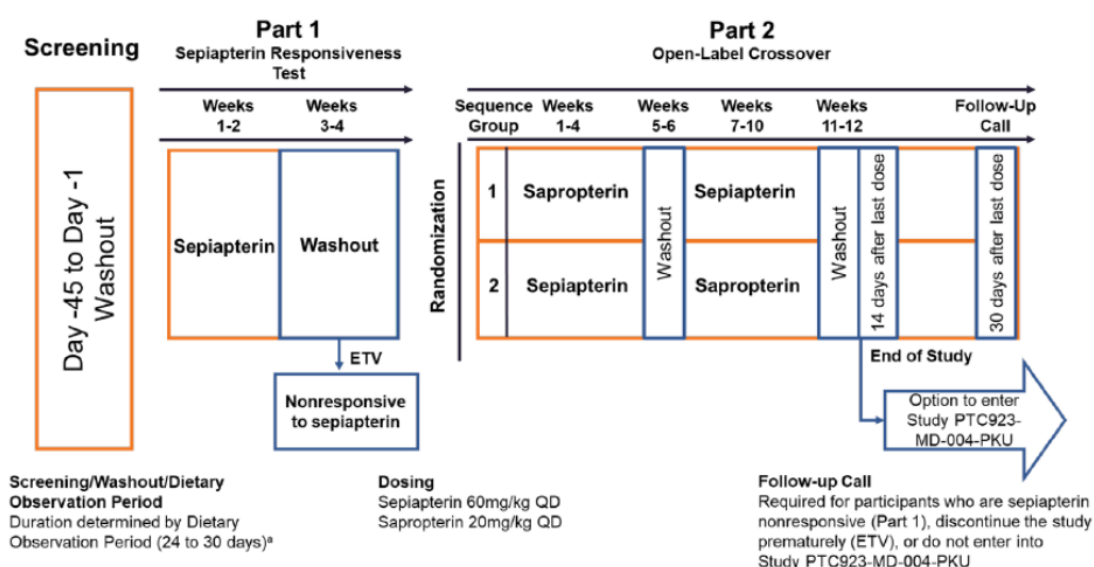


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie 301

Protokolländerungen

Es wurden 3 Änderungen des Originalprotokolls vom 13. Juli 2023 vorgenommen. Zwei davon erfolgten nach Einschluss der ersten Studienperson am 10. April 2024.

Tabelle 2: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 301

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3 vom 11.04.2025, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.; ein Tag nach Einschluss erster Person)	<ul style="list-style-type: none"> Die Ernährungskontroll-Phase beträgt nach Version 3 des Protokolls eine variable Zeitspanne von 24 bis 30 Tagen und nicht mehr 30 Tage fix. Dies führt zu variablen Erhebungszeitpunkten in der 4. Beobachtungswoche. Ein verzerrender Einfluss wird nicht gesehen.
Version 4 vom 06.09.2024, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen identifiziert.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie 301

Intervention	Kontrolle
Studienabschnitt Teil 1 (alle eingeschlossenen Personen)	
Sepiapterin (PTC923) Alle Personen erhalten PTC923-Pulver (aufgelöst in Wasser oder Apfelsaft oder gemischt unter weiche Lebensmittel wie Apfelmus, Erdbeermarmelade oder Wackelpudding) 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 dem Körpergewicht: 60 mg/kg Dosisanpassungen sind im Rahmen der Studie nicht zulässig. ¹⁾ Teilnehmer, die im Rahmen der Therapie eine Reduktion der Phe-Werte im Blut von $\geq 20\%$ erlebten, wurden als Responder klassifiziert und gingen in Studienabschnitt Teil 2 und zur Randomisierung über. ²⁾	
Studienabschnitt Teil 2 (Responder aus Teil 1) ²⁾	
Sepiapterin (PTC923) <ul style="list-style-type: none"> • 60 mg/kg für 4 Wochen Im Studienabschnitt Teil 2 sind Anpassungen der vorgeschriebenen Dosierungen sowie eine Dosiserhöhung nicht zulässig. ¹⁾ <u>Abbruch der Studienmedikation</u> konnte erfolgen bei: <ul style="list-style-type: none"> • 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 In Studienabschnitt 2 war es nach Ermessen des behandelnden Arztes / der behandelnden Ärztin erlaubt, die Studienmedikation zeitweise und einmalig für einen Zeitraum von 7 Tagen zu unterbrechen, bei Vorliegen einer Erkältung oder ähnlichen viralen oder bakteriellen Infektionen (Bsp.: COVID-19 oder Mittelohrentzündung). ³⁾ Bei Auftreten unerwünschter Reaktionen kann nach temporärer Unterbrechung die vorherige Dosis wieder aufgenommen werden, wenn die Prüferin/der Prüfer und der medizinische Monitor dies für angemessen halten. Bei vorzeitigem Studienmedikationsabbruch sollten die Teilnehmenden weiterhin die Studienvisiten wahrnehmen (außer Personen < 18 Jahren). ⁴⁾	Sapropterin <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/kg für 4 Wochen⁵⁾ in Form von Tabletten Wie bei Intervention

Intervention	Kontrolle
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Folsäuresynthese hemmen (z. B. Methotrexat, Pemetrexed und Trimetrexat), Pegvaliase oder anderen Prüftherapien ist nicht zulässig. Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> 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 / der behandelnden Ärztin möglich.
- ²⁾ Personen mit einer Phe-Reduktion < 20 % werden als Non-Responder gewertet. Bei Non-Respondern erfolgt der vorzeitige Abbruch der Studie (early termination visit; ETV).
- ³⁾ Je nach Zeitpunkt der Erkrankung und der Pause werden unterschiedliche Szenarien beschrieben. Im Zeitraum Tag 1–14 soll nach der Pause von 7 Tagen die Behandlung wieder zu dem Tag fortgeführt werden, an dem sie unterbrochen wurde. Bei einem Pausierungsbeginn in den Tagen 15–28 soll die Behandlung von Tag 15 erneut begonnen werden, auch wenn die Unterbrechung bspw. an Tag 28 erfolgte. In den 7 Tagen sollen keine Werte in die Studiauswertung der Phe-Werte aufgenommen werden. Dies kann zu erheblichen Abweichungen der Behandlungs- und Beobachtungszeiten führen.
- 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.
- ⁵⁾ Laut Fachinformation beträgt die Anfangsdosis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PKU einmal täglich 10 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis wird üblicherweise im Bereich von 5 bis 20 mg/kg/Tag eingestellt, um vom Arzt/von der Ärztin vorgegebene, adäquate Phenylalaninblutspiegel zu erzielen und aufrechtzuerhalten. Es kann für einen Teil der Studienteilnehmenden in der Kontrollintervention eine Überdosierung erfolgt sein. Bei schätzungsweise bis zu 37 % der Studienteilnehmenden erfolgte unter Umständen keine FI-konforme Behandlung mit Sapropterin. Sapropterin ist nur für die Behandlung von Personen mit PKU zugelassen, die nachweislich auf die Therapie ansprechen (d. h. eine Reduktion der Phe Werte um ≥ 30 % in einer einmonatigen Testphase oder das Erreichen eines individuell definierten therapeutischen Phenylalaninzielwerts im Blut in einer einmonatigen Testphase) [1].

Abkürzungen: eCRF: Electronic Case Report Form; FI: Fachinformation; Phe: Phenylalanin; PKU: Phenylketonurie; 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 Stellungnahmedokument, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 1) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 4 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 301

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung in der Stellungnahme des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Krankheitsspezifische Laborparameter <ul style="list-style-type: none"> • Phe-Konzentration im Blut²⁾ 	Morbidität	Ja	Ergänzend ³⁾
Geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin ⁴⁾		Nein	Nein
EQ-5D VAS		Ja	Nein ⁵⁾
PKU-QoL	Lebensqualität	Nein	Nein ⁶⁾
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 in dieser Studie um einen Compliance-Parameter handelt. Diesbezügliche Daten werden im Anhang dargestellt.

⁵⁾ Der pU wertet lediglich die erste Periode im Paralleldesign aus. Als Begründung nennt er eine Verzerrungsgefahr durch eine singuläre Baselineerhebung (Carry-over-Effekt). Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden. Da jedoch zusätzlich Baselinecharakteristika für die Beurteilung einer Verzerrung der ersten Behandlungsperiode fehlen, kann der EP nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Diesbezügliche Daten werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

⁶⁾ Der EP wurde bei nur 36 von 62 Personen (58 %) erhoben. Aufgrund der geringen Rückläufe und einer geringen Beobachtungszeit wird der Endpunkt nicht berücksichtigt. Auf eine weitere Beschreibung des Endpunktes wird daher verzichtet.

Abkürzungen: EP: Endpunkt; EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Phe: Phenylalanin; PKU-QoL: Phenylketonuria Quality of Life; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt Todesfälle wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Todesfälle wurden in der Studie 301 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 zu 30 Kalendertage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben. Unerwünschte Ereignisse werden im 2. Teil der Studie (Cross-over) der Behandlung zugeordnet, unter der sie auftreten. Unerwünschte Ereignisse, die während der Auswaschphasen auftreten, werden der vorherigen Behandlungsphase zugeordnet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Teilnehmende, die die Studie regulär beendeten (Tag 14 (+3) der Auswaschphase in der 2. Studienperiode, End of Study (EOS)) und anschließend in die LTE (Long-Term Extension) 004 übergingen, wurden nicht weiter nachbeobachtet (außer im Rahmen der LTE-Studie). Personen, die nicht in die LTE 004 übergingen, sollten hingegen bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (inkl. Todesfällen) noch 30 Tage nach der letzten Studienmedikation durch einen Follow-up-Anruf telefonisch nach UE und SUE abgefragt werden. Für diese Personen liegt somit innerhalb der Studie 301 ein längerer Beobachtungszeitraum vor als für Personen, die nach Tag 14 (+3) 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.

Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet. Es ist jedoch zu beachten, dass das vorliegende Studiendesign der Cross-over-Studie zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet ist. Der Endpunkt ist irreversibel und kann daher im Cross-over-Design nicht sinnvoll untersucht werden.

2.3.2 Morbidität

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. 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 der Patientinnen und Patienten zur Probenentnahme durchführen. Die Analyse der Phe-Konzentration im Blut aus dem Screening kann im Labor vor Ort durchgeführt werden.

Zusätzlich zur primären Auswertung (Mixed Model Repeated Measures (MMRM)) reicht der pU präspezifizierte Responderanalysen für die Schwellenwerte $< 600 \mu\text{mol/l}$, $< 360 \mu\text{mol/l}$ und nicht präspezifizierte für $< 120 \mu\text{mol/l}$ ein.

Bewertung

Die Operationalisierung ist grundsätzlich nachvollziehbar.

In einer amerikanischen Leitlinie [15] wird für alle Personen ein zu erreichender und lebenslang zu erhaltender Phe-Zielwert von $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ empfohlen und in einer europäischen Leitlinie [16] wird für Personen < 12 Jahre ein empfohlener therapeutischer Target-Phe-Wert von $120 \mu\text{mol/l}$ bis $360 \mu\text{mol/l}$ angegeben. Für Personen > 12 Jahre liegt der Wert zwischen $120 \mu\text{mol/l}$ und $600 \mu\text{mol/l}$. Hinsichtlich der Responderanalysen erscheint der Schwellenwert von $< 600 \mu\text{mol/l}$ auf Grundlage von Leitlinien insbesondere für Personen < 12 Jahre in der Studie nicht relevant. Es befinden sich etwas mehr als 30 % Studienteilnehmende mit einem Alter < 12 Jahre in der Studie.

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 [16]. Daher wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Validität

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

EQ-5D VAS

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ kann aufgrund von inadäquatem Erhebungsvorgehen zusammen mit Unsicherheiten bezüglich Abweichungen vom präspezifizierten Auswertungsvorgehen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Auswertungen der ersten Behandlungsperiode werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie 301 wurden 3 Versionen des EQ-5D verwendet:

- EQ-5D-Y Proxy Version 1 (3 bis 7 Jahre);
- EQ-5D-Y (8 bis 15 Jahre) und
- EQ-5D-5L (≥ 16 Jahre).

Der pU wertet den Fragebogen aufgrund der geringen Patientenzahlen in den verschiedenen Altersgruppen (3–7 Jahre: 8 Patienten, 8–15 Jahre: 34 Patienten, ≥ 16 Jahre: 19 Patienten) gemeinsam aus. In der Regel bezieht sich die EQ-5D VAS auf den Tag der Erhebung. Vorliegend wird der Bezugszeitraum des EQ-5D VAS nicht angegeben. Höhere Werte weisen auf einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand hin und können Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Der jeweilige Fragebogen wurde an Tag 1 von Teil 2 der Studie (Baseline) erhoben, sowie jeweils an Tag 28 der ersten und zweiten Behandlungsperiode. Für die zweite Behandlungsperiode stand somit kein eigener Baseline-Wert zur Verfügung. Der pU geht von einer Verzerrung der zweiten Behandlungsperiode durch die erste Periode aus, weshalb keine

Auswertung der zweiten Behandlungsperiode bzw. der gesamten Cross-over-Zeit durchgeführt wurde. Post hoc wertet der pU die Daten mittels Responderanalysen (Verbesserung und Verschlechterung) um mindestens 15 % der Skalenspannweite getrennt für die Altersversionen 3–7 Jahre (Proxy-Version) und ≥ 8 Jahre (selbstberichtete Version) aus. Es wird angegeben, dass bei Anwendung der Proxy-Version eine Bewertung durch eine Betreuungsperson, die das Kind oder den Jugendlichen/die Jugendliche gut kennt, aus ihrer Sicht (Betreuersicht) vorgenommen wird.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Weshalb bei einem offenen Cross-over-Design eine singuläre Baselineerhebung ausschließlich vor der ersten Studienperiode gewählt wurde, ist unklar. Mögliche Einflüsse der ersten Behandlungsperiode auf die zweite Behandlungsperiode lassen sich so nicht beurteilen. Auswertungen gemäß Cross-over-Design wurden gleichzeitig nicht vorgelegt. Eine Auswertung lediglich der ersten Behandlungsperiode war nicht präspezifiziert, dieser kann nicht gefolgt werden (siehe Kapitel 2.4).

Im Anwendungsgebiet wird insbesondere eine Verschlechterung in der EQ-5D VAS als relevant erachtet. Hintergrund ist, dass durch das Neugeborenen-Screening ein wesentlicher Anteil an Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext frühzeitig diagnostiziert und therapiert wird, weshalb für diesen Anteil an Personen auch von einem guten allgemeinen Gesundheitszustand ausgegangen werden kann. Auch im deutschen Versorgungskontext können Personen behandelt werden, die nicht dem Neugeborenen-Screening unterlagen. Vor diesem Hintergrund können grundsätzlich auch Auswertungen zur Verbesserung in der EQ-5D VAS eine Bedeutung für einen geringen Anteil an Personen haben. In der vorliegenden Studie wurden 97 % der eingeschlossenen Personen im Neugeborenen-Screening diagnostiziert, weshalb folglich nur die Verschlechterung berichtet wird.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der selbstberichteten Form (EQ-5D VAS und EQ-5D-Y VAS) in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Für einen Teil der Studienteilnehmenden ist aufgrund des jungen Alters die Anwendung einer Proxy-Version denkbar. Die EQ-5D-Y Proxy-Version 1 wird in einem Alter von 3–7 Jahren angewendet, so dass ein Teil der Studienteilnehmenden wiederum assistiert eine Selbsteinschätzung geben könnten. Angaben zu kognitiven Einschränkungen liegen nicht vor. Die Patientenrelevanz der EQ-5D-Y VAS Proxy-Version 1 ist unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit und der Validität unklar.

Validität

Die VAS (Visual Analogue Scale) des EQ-5D-5L und EQ-5D-Y wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen. Informationen zu den psychometrischen Gütekriterien der EQ-5D-Y Proxy-Version 1 legt der pU nicht vor, die Validität der EQ-5D Proxy-Version ist daher unklar. Es werden daher ausschließlich die Ergebnisse der selbstberichteten Versionen im Anhang dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

Für die Studie 301 wurden keine geeigneten Daten zur Lebensqualität vorgelegt.

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 bis zum Studienende (Auswaschphase Tag 14 (+3)) der zweiten Behandlungsperiode erfasst. UE wurden in der Studie 301 als während der Behandlung auftretende UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) erhoben, also als UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. TEAE in Studienabschnitt Teil 2 der Studie umfassen alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ersten randomisierten Dosis in Teil 2 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Unerwünschte Ereignisse werden der Behandlung zugeordnet, unter der sie auftreten. Unerwünschte Ereignisse, die während der Auswaschphasen auftreten, werden der jeweils vorherigen Behandlungsperiode zugeordnet. Eine abschließende telefonische Erhebung der UE erfolgte 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation nur für Personen, die nicht in die LTE-Studie 004 übergingen. Für Personen, die in die LTE-Studie 004 übergingen, erfolgte die letzte Erhebung im Zeitfenster Tag 14 (+3) der Auswaschphase der 2. Behandlungsperiode.

Für die Codierung der UE wurde die Medical-Dictionary-for-Regulatory-Activities-(MedDRA)-Version 26.1 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.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Teilnehmende, die die Studie regulär beendeten (Tag 14 (+3) der Auswaschphase in der 2. Behandlungsperiode, 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 bezüglich UE noch 30 Tage nach der letzten Studienmedikation durch einen Follow-up-Anruf telefonisch nach UE abgefragt werden. Für diese Personen liegt somit innerhalb der Studie 301 ein längerer Beobachtungszeitraum vor als für Personen, die nach Tag 14 (+3) 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.

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, 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 5.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 301

	Periode 1							Wash-out	Periode 2							Wash-out		
	Baseline für Periode 1 ¹⁾	Wo 1 und 2			Wo 3 und 4			14 (+ 3) Tage	Baseline für Periode 2	Wo 1 und 2			Wo 3 und 4			14 (+3) Tage	EOS ²⁾	ETV ³⁾
Studienvisite Tag Endpunkt	-1 und 1	7	10	14	19	24	28	5, 10, 14	-1 und 1	7	10	14	19	24	28	5, 10, 14		
Todesfälle ⁴⁾	kontinuierlich																	
Phe-Konzentration ⁵⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich																	

¹⁾ Liegt nach dem Studienabschnitt Teil 1.

²⁾ EOS am oder nach Tag 14 (+3 Tage) der Auswaschphase in Periode 2.

³⁾ Im Studienabschnitt Teil 2 innerhalb von 2 Tagen bei vorzeitigem Studienabbruch.

⁴⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

⁵⁾ Primärer Endpunkt in Studienabschnitt Teil 2 der Studie.

Abkürzungen: EOS: Studienende (End of Study); ETV: Early-Termination-Visite; Phe: Phenylalanin; Wo: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt erfolgte am 13. März 2025 (Datenbankschluss am 03. April 2025). Die aktuelle und einzig vorliegende SAP-Version (1.0) wurde am 31. März 2025 und somit zeitlich nach dem finalen Datenschnitt finalisiert.

Analysepopulationen

Studie 301 (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 301 wurden lediglich Personen randomisiert, die ein Ansprechen in Studienabschnitt Teil 1 der Studie zeigten (Phe-Reduktion im Blut um $\geq 20\%$). Da diese Selektion vor der Randomisierung stattfand, entspricht das FAS der Intention-to-Treat-(ITT-)Population in Studienabschnitt Teil 2. Allerdings entspricht diese selektierte FAS-/ITT-Population nicht der vom Anwendungsgebiet umfassten Zulassungspopulation (siehe Kapitel 4).

Datenschnitte

Es wurde eine finale Analyse mit einem Datenschnitt vom 13. März 2025 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 3 und 4 (Mittelwert über die zweiwöchige Periode) in der jeweiligen Periode. Für die Analyse der FAS-Population (in Nutzenbewertung dargestellt) wird ein zusätzlicher fester Effekt, das Randomisierungsstratum (mittlere prozentuale Reduktion der Phe-Werte von $\geq 20\%$ auf $< 30\%$ oder $\geq 30\%$ in Teil 1) – in das Modell aufgenommen und mittels Mixed Model Repeated Measures (MMRM) analysiert. Die Verbundenheit der Daten im Cross-over-Design wurde berücksichtigt.

Außerdem wurden mehrere Responderanalysen eingereicht ($600\mu\text{mol/l}$, $360\mu\text{mol/l}$ und $120\mu\text{mol/l}$). Geforderte Sensitivitätsanalysen wurden lediglich für den Schwellenwert von $< 600\mu\text{mol/l}$ nachgereicht. In der Zusammenschau mit den nachgereichten Informationen und Auswertungen wurden die vorgelegten Responderanalysen somit lediglich für diesen Schwellenwert nachvollziehbar dargelegt. Der Schwellenwert von $< 600\mu\text{mol/l}$ scheint auf Grundlage von Leitlinien jedoch insbesondere für Personen < 12 Jahre nicht relevant. Es befinden sich etwas mehr als 30% der Studienteilnehmenden mit einem Alter < 12 Jahre in der Studie, weshalb die vorgelegten Responderanalysen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden können und ausschließlich die kontinuierlichen Daten ergänzend dargestellt werden.

EQ-5D VAS

Der pU weicht für das Stellungnahmedokument vom geplanten Auswertungsvorgehen der Cross-over-Studie ab und berichtet zum Endpunkt EQ-5D VAS lediglich post-hoc die Ergebnisse der ersten Behandlungsperiode mit der Begründung, dass die zweite Behandlungsperiode durch die erste Behandlungsperiode verzerrt sei.

Es liegen weder Indizien für einen Carry-over-Effekt vor (siehe Kapitel 4.1), noch wurden vollständige Ergebnisse unter Berücksichtigung des Cross-over-Designs eingereicht. Für die Auswertung der ersten Behandlungsperiode im Parallelendesign werden zudem keine Baseline-Charakteristika für die Patientinnen und Patienten vorgelegt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

In der Zusammenschau wird der Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse werden aus Transparenzgründen im Anhang berichtet.

Sicherheit

Die Sicherheitsdaten sollten präspezifiziert deskriptiv berichtet werden. Die Berechnung des Relativen Risikos (RR) mit jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen [95%-KI] wurde post-hoc für die Stellungnahme ausgewertet und berichtet. Sofern möglich, wurden die Analysen stratifiziert ausgewertet. Die Verbundenheit der Daten im Cross-Over-Design wurde berücksichtigt. Der p-Wert entstammt den Berechnungen für das Odds Ratio (OR).

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Phe-Konzentration im Blut

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

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Präspezifiziert war eine Auswertung für den gesamten Cross-over-Studienzeitraum. Einer Auswertung lediglich der ersten Behandlungsperiode im Parallelgruppendesign, welche für die Stellungnahme berechnet wurde, kann nicht gefolgt werden. Die Studienergebnisse werden daher, wie präspezifiziert, für beide Behandlungsperioden im Cross-over-Design dargestellt.

Für den primären Endpunkt wird die primäre Analyseform anhand des MMRM unter Berücksichtigung aller in Studienabschnitt Teil 2 eingeschlossenen Studienteilnehmenden als adäquat eingeschätzt und ergänzend dargestellt. Die Responderanalysen wurden unvollständig nachgereicht und werden in der Konsequenz nicht dargestellt, da eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie 301, Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over)

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
301	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein	Ja ²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾	hoch

¹⁾ Die Studie war unverblindet.

²⁾ Es wurden lediglich Personen in die beiden Sequenzen von Studienabschnitt Teil 2 randomisiert, die ein Ansprechen auf Sepiapterin von mindestens 20 % Phe-Reduktion 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 bzgl. des AWG 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 Sequenzen randomisiert wurden.

³⁾ Die Beobachtungsdauer ist nicht bekannt. Auf Grund von spezifizierten Unterbrechungen bei Erkältungen oder Infektionen können diese variieren. Da im MW und Median die Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen jedoch mit 28 Tagen ähnlich ist, wird dadurch kein bedeutsamer verzerrender Einfluss angenommen.

⁴⁾ Gemäß FI muss für die Behandlung mit Sapropterin ein Ansprechen darauf nachgewiesen sein, d. h. eine Reduktion der Phe-Werte um $\geq 30\%$ oder das Erreichen eines individuell definierten therapeutischen Phenylalaninzielwerts im Blut, jeweils in einer einmonatigen Testphase 1. Aufgrund unzureichender Angaben (u. a. zur Länge einer BH₄-Challenge, siehe Tabelle 9) ist unklar, wie viele Studienteilnehmende eingeschlossen wurden, die kein adäquates einmonatiges Ansprechen auf Sapropterin zeigen und demnach entgegen der FI mit Sapropterin behandelt wurden. Ein verzerrender Einfluss zu Gunsten von Sepiapterin ist daher möglich. Die Ausführungen in Fußnote 2 sind zu berücksichtigen.

⁵⁾ Die Dosis wird laut FI üblicherweise im Bereich von 5 bis 20 mg/kg/Tag eingestellt, angefangen mit 10 mg/kg/Tag, um vom Arzt vorgegebene, adäquate Phenylalaninblutspiegel zu erzielen und aufrechtzuerhalten. Eine konstante Therapie von 20 mg/kg, die vorliegend gegeben wurde, geht nicht aus der FI hervor. Deswegen kann für die 4-wöchige Behandlungsperiode mit Sapropterin nicht für alle Personen von einer dosiskonformen Therapie ausgegangen werden, eine Verzerrung ist möglich. Die Ausführungen zur etwaigen Anwendung von Sapropterin entgegen der FI in Fußnote 4 sind zu berücksichtigen.

⁶⁾ Unzureichende Angaben zur Beurteilung von Carry-over- und Periodeneffekten. Wegen der Länge der Auswaschphasen im Vergleich zur HWZ der Arzneimittel und der kurzen Studienlaufzeit wird jedoch nicht von einem Carry-over-Effekt ausgegangen. Angaben für die zweite Behandlungsperiode separat liegen nicht vor, weshalb sich Periodeneffekte nicht abschließend beurteilen lassen.

Abkürzungen: BH₄: Tetrahydrobiopterin; FI: Fachinformation; HWZ: Halbwertszeit; MW: Mittelwert; Phe: Phenylalanin; SAP: statistischer Analyseplan.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 301, Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	-	-	-	-	- ¹⁾
Phe-Konzentration	Nein ²⁾	Ja	Nein	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾	hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein ²⁾	Ja	Nein	Ja ³⁾⁵⁾⁶⁾	hoch

¹⁾ Das vorliegende Studiendesign der Cross-over-Studie ist zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet. Das Verzerrungspotential wird daher nicht bewertet.

²⁾ Die Studie war unverblindet. Ein verzerrender Einfluss auf den Laborparameter (Phe-Konzentration) wird nicht gesehen. Für die Sicherheit ist ein verzerrender Einfluss auf Ebene SOC und PT möglich. Für SUE und schwere UE ergibt sich aus dem offenen Studiendesign kein erhöhtes Verzerrungspotential.

³⁾ Angaben zu den Protokollverletzungen und Begleitmedikationen liegen nur auf Ebene der Sequenzen und nicht der verabreichten Interventionen (Perioden) vor, weshalb ein verzerrender Einfluss nicht ausgeschlossen werden kann.

⁴⁾ Der Wert für den Auswertungszeitpunkt „Woche 3/4“ 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 Behandlungen ungleich verteilt waren. Die erste und letzte Visite des Auswertungszeitpunkts „Woche 3/4“ liegen laut Studienplanung nur 9 Tage auseinander. Wegen des offenen Studiendesigns und den fehlenden Angaben zu den fehlenden Werten kann ein möglicher Einfluss auf das Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden.

⁵⁾ Die auf Studienebene angegeben mögliche Verzerrung bezüglich einer nicht FI-konformen Behandlung und potentiellen Überdosierung ist auch auf Endpunktebene anwendbar. Die Ausführungen in Fußnote 4 und 5 der Tabelle 6 sind zu berücksichtigen.

⁶⁾ Personen, die nicht in die LTE 004 übergingen, wurden 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation für UE (telefonisch) nachbeobachtet und jene, die übergingen lediglich bis zum Ende der Auswaschphase der zweiten Behandlungsperiode Tag 14 (+ 3 Tage). Dies (kein Übergang in die LTE 004) betraf in der Sequenz 1 (SaSe) lediglich 3 % und in der Sequenz 2 (SeSa) 19 % der Studienteilnehmenden. Dies kann bei einer studienmedikationsspezifischen Behandlungsdauer von 4 Wochen zu einer erheblich abweichenden Beobachtungszeit für UE führen und deutet auf eine im Mittel möglicherweise längere Beobachtungszeit in der Saproptergruppe gegenüber der Sepiaptergruppe hin. Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor. Ein verzerrender Einfluss ist möglich.

Abkürzungen: FI: Fachinformation; LTE: Langzeitnachbeobachtungsstudie; Phe: Phenylalanin; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie 301

Studie 301 Allgemeine Angaben		
Studienabschnitt Teil 1 (einarmig)	Sepiapterin N = 82	
Behandelt in Teil 1, n (%)	82 (100)	
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation in Teil 1, n (%)	20 (24,4)	
Aufgrund von:		
Nicht-Erfüllung der Ein- und Ausschlussgründe	5 (6,1)	
Non-Responder in Teil 1	15 (18,3)	
Übergang in Teil 2, n (%) ¹⁾	62 (75,6)	
Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over)	N = 62	
FAS in Teil 2, n (%) ¹⁾	62 (100)	
Sicherheitspopulation, n (%) ¹⁾	62 (100)	
Randomisiert auf Sequenz 1: Sapropterin, dann Sepiapterin (SaSe)	30 (48,4)	
Randomisiert auf Sequenz 2: Sepiapterin, dann Sapropterin (SeSa)	32 (51,6)	
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation in Teil 2, n (%) ²⁾	2 (3,2)	
Aufgrund von:		
Entscheidung Studienteilnehmender	1 (1,6)	
Widerruf der Einwilligung	1 (1,6)	
Übergang in die LTE-Studie 004, n (%)	55 ³⁾ (67,1) ⁴⁾	
Übergang aus Sequenz 1 (SaSe)	29 (96,7) ⁵⁾	
Übergang aus Sequenz 2 (SeSa)	26 (81,3) ⁵⁾	
	Sepiapterin N = 62	Sapropterin N = 60
Mittlere Behandlungsdauer Tage ⁶⁾ (SD)	28,4 (3,21)	28,5 (1,95)
Mediane Behandlungsdauer Tage ⁶⁾ (min; max)	28 (15; 46)	28 (25; 42)
Mediane Beobachtungsdauer Tage (min; max)	k. A.	k. A.

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

²⁾ Beide Studienabbrechende entstammen vermutlich Sequenz 2 und haben die Behandlung unter Sapropterin abgebrochen.

³⁾ 7 Personen sind aus Studienabschnitt Teil 2 nicht in die LTE 004 übergegangen.

⁴⁾ Bezogen auf die Population in Teil 1 der Studie 301 (N = 82). Bezogen auf die FAS-Population in Teil 2 sind es 88,7 %.

⁵⁾ Bezogen auf die Population in Sequenz 1 (SaSe, n = 30) bzw. Sequenz 2 (SeSa, n = 32).

⁶⁾ (Letzter Tag der Einnahme der Studienmedikation – 1. Tag der Einnahme der Studienmedikation in Studienabschnitt Teil 2) +1.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over) der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)

Studie 301 Charakterisierung der Studienpopulation	Sequenz 1 N = 30	Sequenz 2 N = 32	Gesamt N = 62
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	16,6 (9,88) 14,0 (5; 44)	15,2 (11,8) 14,0 (2; 66)	15,8 (10,8) 14,0 (2; 66)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> ≥ 2 bis < 6 Jahre ≥ 6 bis < 12 Jahre ≥ 12 bis < 18 Jahre ≥ 18 Jahre	1 (3,3) 9 (30,0) 12 (40,0) 8 (26,7)	3 (9,4) 7 (21,9) 17 (53,1) 5 (15,6)	4 (6,5) 16 (25,8) 29 (46,8) 13 (21,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	17 (56,7) 13 (43,3)	15 (46,9) 17 (53,1)	32 (51,6) 30 (48,4)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß asiatisch andere	26 (86,7) 1 (3,3) 3 (10,0)	27 (84,4) 0 4 (12,5)	53 (85,5) 1 (1,6) 7 (11,3)
<i>Region, n (%)</i> Europa Nordamerika Australien/Ozeanien	23 (76,7) 2 (6,7) 5 (16,7)	18 (56,3) 5 (15,6) 9 (28,1)	41 (66,1) 7 (11,3) 14 (22,6)
<i>BMI (kg/m²)²⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	22,1 (4,58) 21,1 (15,2; 31,9)	21,9 (5,16) 21,4 (13,9; 35,1)	22,0 (4,85) 21,2 (13,9; 35,1)
<i>PKU Erstdiagnose bei Geburt, n (%)</i>	29 (96,7)	31 (96,9)	60 (96,8)
<i>PKU-Typ²⁾, n (%)</i> Klassische PKU Milde/Moderate PKU Milde HPA	5 (16,7) k. A. k. A.	5 (15,6) k. A. k. A.	10 (16,1) k. A. k. A.
<i>Verschiedenes tägliches diätisches Gesamtprotein (g)³⁾</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	20 (66,7) 54,9 (31,5) 54,2 (11; 118)	21 (65,6) 49,5 (33,0) 51,0 (1; 102)	41 (66,2) 52,1 (32,0) 52,0 (1; 80)
<i>Tägliche Aufnahme von Phenylalanin (mg/kg/Tag)</i> n (%) MW (SD)	k. A. k. A.	k. A. k. A.	k. A. k. A.
<i>Phe-Werte bei Screening (μmol/L)⁴⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	610,1 (196,5) 572,2 (356; 1.332)	561,6 (130,6) 543,2 (348; 871)	585,1 (166,2) 561,1 (348; 1.332)
<i>Phe-Werte zu Baseline Studienteil 1 (μmol/L) ⁵⁾</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.	k. A. k. A. k. A.

Studie 301 Charakterisierung der Studienpopulation	Sequenz 1 N = 30	Sequenz 2 N = 32	Gesamt N = 62
<i>Stratifikationsfaktor Phe-Reduktion in Studienabschnitt Teil 1, n (%)</i>			
≥ 20 % bis < 30 %	2 (6,67)	2 (6,25)	4 (6,45)
≥ 30 %	28 (93,3)	30 (93,7)	58 (93,6)
Tyrosin-Werte zu Baseline Teil 2 (μmol/L) ⁶⁾			
n (%)	k. A.	k. A.	k. A.
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.
PAH-Genotypisierung außerhalb der Studie, n (%)	21 (70,0)	22 (68,8)	43 (69,4)
PAH-Genotypisierung zum Screening, n (%)	14 (46,7)	16 (50,0)	30 (48,4)
<i>Vorthherapie, n (%)</i>			
Pegvaliase-pqpz	0	0	0
BH ₄	24 (80,0)	29 (90,6)	53 (85,5)
<i>Med. BH₄ Therapien während des Screenings, n (%)⁷⁾</i>	14 (46,7)	18 (56,3)	32 (51,6)
<i>Wurde eine BH₄-Challenge⁸⁾ durchgeführt, n (%)</i>			
Ja	20 (66,7)	28 (87,5)	48 (77,4)
< 20 % ⁹⁾	2 (6,7)	2 (6,3)	4 (6,5)
≥ 20 % bis < 30 % ⁹⁾	2 (6,7)	3 (9,4)	5 (8,1)
≥ 30 % ⁹⁾	16 (53,3)	23 (71,9)	39 (62,9)
Nein	4 (13,3)	1 (3,1)	5 (8,1)
Fehlend	6 (20,0)	3 (9,4)	9 (14,5)
<i>Krankheitssymptomatik aus der medizinischen Vorgeschichte (SOC und PT ≥ 10 %), n (%)</i>			
Psychiatrische Erkrankungen	4 (13,3)	5 (15,6)	9 (14,5)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	4 (13,3)	6 (18,8)	10 (16,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (6,7)	4 (12,5)	6 (9,7)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (10,0)	2 (6,3)	5 (8,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (16,7)	5 (15,6)	10 (16,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (10,0)	5 (15,6)	8 (12,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (3,3)	6 (18,8)	7 (11,3)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (10,0)	3 (9,4)	6 (9,7)

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 [16]:

- 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 [16] 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 [16].

³⁾ Hierbei handelt es sich um das verschriebene Gesamtprotein, nicht um die verschriebene Phe-Aufnahme.

⁴⁾ Mittelwert Tag -1 und Tag 1 (Predose) des Teil 1 der Studie.

- ⁵⁾ Durchschnitt der letzten Phe-Werte einschließlich des zum Screening im Rahmen der Studie gemessenen Phe-Wertes abbilden.
- ⁶⁾ Die Angaben liegen lediglich im Vergleich der beiden Studienmedikationen und nicht für die Sequenzen vor. Für Sepiapterin lag der Median (min; max) bei 46,4 (24; 148) und für Sapropterin bei 47,9 (29; 96)
- ⁷⁾ Behandlung musste in einer 7-tägigen Auswaschperiode vor der ersten Dosierung in Teil 1 ausgewaschen sein.
- ⁸⁾ Der Begriff „BH₄-Challenge“ ist in den Studienunterlagen nicht näher definiert.
- ⁹⁾ Höhe der prozentualen Verringerung des Phe-Spiegels im Blut gegenüber dem Baselinewert.

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

Es zeigen sich in Sequenz 1 (SaSe) bei 15 Personen (50 %) und in Sequenz 2 (SeSa) bei 11 Personen (34,4 %) schwere Protokollverletzungen. Diese betreffen überwiegend die Kategorie „Prüfpräparat“. In welchen Behandlungsperioden die Protokollverletzungen auftraten, ist nicht bekannt. Protokollverletzungen sind lediglich anhand der Sequenzen berichtet. Verzerrende Aspekte für den Vergleich von Sepiapterin und Sapropterin können daher nicht beurteilt werden.

Begleitmedikation

Begleitmedikationen sind lediglich für die Sequenzen berichtet, weshalb verzerrende Aspekte für den Vergleich von Sepiapterin und Sapropterin nicht beurteilt werden können.

3.2 Mortalität

In der Studie 301 sind keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

Phe-Konzentration im Blut (ergänzend dargestellt)

Responderanalysen werden aus Transparenzgründen im Anhang berichtet.

Tabelle 10: Änderung der Phe-Konzentration im Blut im Vergleich zu Baseline; Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over) der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)

Studie 301 Phe-Konzentration (ergänzend dargestellt) in µmol/L	Sepiapterin N = 62	Sapropterin N = 60
Baseline¹⁾		
n (%)	62 (100)	60 (100)
Mittelwert (SD)	718,8 (309,1)	782,7 (363,6)
Median (min; max)	680,5 (115; 1.410)	741,5 (191; 2.320)
Woche 3/4²⁾		
n (%)	62 (100)	60 (100)
Mittelwert (SD)	320,4 (214,2)	514,1 (298,1)
Median (min; max)	260,7 (64; 1.167)	437,2 (95; 1.300)

Studie 301 Phe-Konzentration (ergänzend dargestellt) in µmol/L	Sepiapterin N = 62	Sapropterin N = 60
Veränderung zu Baseline n (%)	62 (100)	60 (100)
Mittelwert (SD)	-398,4 (330,4)	-268,6 (298,1)
LS Mean [95%-KI]	-355,5 [k. A.]	-174,4 [k. A.]
LS Mean Difference [95%-KI] ³⁾⁴⁾	-181,1 [-228,5; -133,7]	
p-Wert	< 0,0001	

¹⁾ MW von Tag -1 und 1 des 2. Teils der Studie (siehe Tabelle 5).

²⁾ MW aus Woche 3 und 4 (siehe Tabelle 5).

³⁾ Die Analyse basiert auf einem MMRM mit der Änderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable. Das Modell enthält Behandlung, Sequenz, Periode, Visite (Woche 1 und 2, Woche 3 und 4), die Interaktion Baseline Behandlung*Visite und den Stratifizierungsfaktor Phe-Reduktion in Teil 1 ($\geq 20\%$ bis $< 30\%$ vs. $\geq 30\%$) als feste Effekte und den Baseline Phe-Wert (für jede Periode) als Kovariate. Zusätzlich integriert ist Patient/Patientin verschachtelt in Sequenz als zufälliger Effekt.

⁴⁾ Es gab keine wesentlichen Unterschiede bei der geschätzten täglichen Aufnahme des Phenylalanins im Studienverlauf (siehe Tabelle 16 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

Für die Studie 301 liegen keine bewertungsrelevanten Daten zur Lebensqualität vor.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheit wurde für Studienabschnitt Teil 2 ab dem Tag der Randomisierung und für alle Personen bis zu Tag 14 (+3) der Auswaschphase der 2. Periode erhoben. Für Personen, die nicht in die LTE übergingen, wurden zudem UE durch eine telefonische Abfrage noch 30 Tage nach der letzten Dosierung erfasst. Angaben zur Beobachtungszeit liegen nicht vor. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu berücksichtigen, dass 97 % aus Sequenz 1 (SaSe) und 81 % aus Sequenz 2 (SeSa) in die LTE 004 übergegangen sind, was auf eine kürzere Nachbeobachtungszeit unter Sepiapterin ggü. Sapropterin hindeuten kann. Grundlage liefert die Sicherheitspopulation, welche dem FAS entspricht. Gegenstand ist der finale Datenschnitt vom 13. März 2025.

Es traten keine SUE in Studienabschnitt Teil 2 auf. Es traten keine schweren UE bei $\geq 5\%$ Patienten auf SOC-(System-Organ-Class-) und PT-(Preferred-Term-)Ebene im Studienabschnitt Teil 2 auf.

Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE, Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over) der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)

Studie 301 Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Sepiapterin N = 62 <i>n (%)</i>	Sapropterin N = 60 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI] p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	41 (66,1)	37 (61,7)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (3,2)	1 (1,7)	k. A.
SUE	0	0	-

Studie 301 Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Sepiapterin N = 62 <i>n (%)</i>	Sapropterin N = 60 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI] p-Wert
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	-

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht bewertbar; 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 Gastrointestinaltrakts“ traten Ereignisse bei 13 Personen (21 %) unter Sepiapterin und bei 6 Person (10 %) unter Sapropterin auf. Es zeigt sich kein signifikanter Nachteil für Sepiapterin mit einem RR [95%-KI] von 2,17 [0,84; 5,60] gegenüber Sapropterin. Das Konfidenzintervall beinhaltet die 1. Es ist unklar, weshalb die Berechnung des p-Werts ausschließlich für dieses UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ unstratifiziert erfolgte.

Tabelle 12: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie 301; Studienabschnitt Teil 2 (Cross-over) der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)

Studie 301 UE MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Sepiapterin N = 62 <i>n (%)</i>	Sapropterin N = 60 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI] ¹⁾; p-Wert ²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (38,7)	21 (35,0)	1,08 [0,65; 1,81]; 0,71
Infektion der oberen Atemwege	8 (12,9)	9 (15,0)	0,75 [0,34; 1,67]; 0,59
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (21,0)	6 (10,0)	2,17 [0,84; 5,60] ³⁾; 0,11
Erkrankungen des Nervensystems	5 (8,1)	9 (15,0)	0,53 [0,23; 1,24]; 0,23
Kopfschmerzen	5 (8,1)	8 (13,3)	0,59 [0,25; 1,39]; 0,33

¹⁾ Berechnung erfolgte mittels verallgemeinertem logistischem Regressionsmodell mit gemischten Effekten. Die Modelle enthielten jeweils feste Effekte für Behandlungsgruppe, Sequenz, Periode, den Baseline-Phe-Wert (für jede Behandlungsperiode) und das Randomisierungs-Stratum (mittlere relative Reduktion der Phenylalaninkonzentration im Blut in Teil 1 der Studie 301 ($\geq 20\%$ bis $< 30\%$ vs. $\geq 30\%$) als Kovariaten. Zusätzlich wurde Patientin/Patient geschachtelt in Sequenz als Zufallseffekt ins Modell aufgenommen. Die Modelle wurden entsprechend des jeweiligen Effektschätzers (Relatives Risiko, Risikodifferenz, Odds Ratio) hinsichtlich Verteilung und Link-Funktion angepasst.

²⁾ Der berichtete p-Wert entspricht dem p-Wert aus dem Modell für die Odds Ratio.

³⁾ Modell ohne Stratifikationsfaktoren. Eine Begründung, weshalb hier keine Stratifikationsfaktoren berücksichtigt wurden, fehlt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

In der Studie 301 wurden lediglich Personen in die beiden Sequenzen von Studienabschnitt Teil 2 randomisiert, die ein Ansprechen auf Sepiapterin von mindestens 20 % nach 2-wöchiger Open-label-Behandlung in Teil 1 der Studie zeigten. Diese Beschränkung gilt auch für die Studie 003, wobei die Responsegrenze hier bei 15 % lag. Durch diese Beschränkung des Einschlusses auf Responder ist die Ergebnissicherheit beider Studien erheblich eingeschränkt. Beide Studien zeigen zudem eine sehr kurze randomisierte, vergleichende Beobachtungszeit (Studie 003: 6 Wochen bei lediglich 2-wöchiger Fachinformations-(FI-)konformer Dosierung mit Sepiapterin und Studie 301: 4 Wochen mit FI-konformer Dosierung mit Sepiapterin), weshalb keine Aussagen zu langfristigen Effekten von Sepiapterin bezogen auf die Wirksamkeit und Sicherheit gemacht werden können. Während in der Studie 301 in Studienabschnitt 2 zwar durchgehend eine FI-konforme Dosierung mit Sepiapterin vorgesehen ist, erscheint fraglich, ob die Behandlung mit Sapropterin für alle Studienteilnehmenden FI-konform erfolgte. Zum einen wurde konstant die Maximaldosis gemäß FI gegeben, ohne die Dosierung individuell einzustellen. Zum anderen muss für die Behandlung mit Sapropterin gemäß FI ein Ansprechen auf Sapropterin nachgewiesen sein, d. h. eine Reduktion der Phe-Werte um $\geq 30\%$ oder das Erreichen eines individuell definierten therapeutischen Phenylalaninzielwerts im Blut, jeweils in einer einmonatigen Testphase [1]. Aufgrund unzureichender Angaben (u. a. zur Länge einer Tetrahydrobiopterin-(BH₄-)Challenge, siehe Tabelle 9) ist unklar, wie viele Studienteilnehmende eingeschlossen wurden, die kein adäquates einmonatiges Ansprechen auf Sapropterin zeigen und demnach entgegen der FI mit Sapropterin behandelt wurden.

Für die beiden Studien 003 und 301 wurden entweder keine für den Patienten direkt spürbaren Symptome der Morbidität bzw. Lebensqualität erhoben (Studie 003) oder die Ergebnisse konnten auf Grund geringer Rückläufe oder inadäquater Analyseverfahren nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden (Studie 301).

Tabelle 13: Einschätzung zu den Studien 003 und 301

Studie 003 – Studienabschnitt 2 (RCT)	Studie 301 – Studienabschnitt 2 (Cross-over)
Placebovergleich (verblindet)	aktiver Vergleich mit Sapropterin (offen)
begrenzt auf Personen mit 15 % Response auf Sepiapterin	begrenzt auf Personen mit 20 % Response auf Sepiapterin
6 Wochen Beobachtungsdauer mit 2 Wochen FI-konformer Dosierung	4 Wochen Beobachtungsdauer mit FI-konformer Dosierung für Sepiapterin; Zulassungskonformität der Behandlung mit Sapropterin fraglich: kein nachweisliches einmonatiges Ansprechen und fixe Maximaldosis ohne individuelle Einstellung für alle Studienteilnehmenden
niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene	hohes Verzerrungspotential auf Studienebene
keine unmittelbar patientenrelevanten EP der Morbidität oder Lebensqualität erhoben	keine für die NB heranziehbaren Ergebnisse zu unmittelbar patientenrelevanten EP der Morbidität oder Lebensqualität

Abkürzungen: EP: Endpunkt; FI: Fachinformation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; NB: Nutzenbewertung.

In der Gesamtschau liegt für die Ergebnisse aus dem jeweiligen Studienabschnitt Teil 2 bei einem niedrigen Verzerrungspotential in der Studie 003 (Placebovergleich) und einem hohen Verzerrungspotential in der Studie 301 (Vergleich zu Sapropterin) eine erheblich eingeschränkte Ergebnissicherheit vor.

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Ein Cross-over-Design ermöglicht den intraindividuellen Vergleich einer Prüfintervention mit einer Kontrolltherapie, da alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen beide Therapien erhalten (siehe Abbildung 1). Bei gewissen seltenen, chronischen Erkrankungen wie der PKU ist ein Cross-over-Design eine Möglichkeit, auch mit geringeren Fallzahlen eine Power zu erreichen, die im Parallelgruppen-Design nur mit höheren Fallzahlen erreicht werden könnte. Ein Cross-over-Design liefert jedoch nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind [2]:

1) Carry-over-Effekte entstehen dann, wenn die Therapien in Behandlungsperiode 1 Auswirkungen auf die Effekte in Behandlungsperiode 2 haben, sodass eine Interaktion zwischen Periode und Therapie besteht. Bei temporären Carry-over-Effekten sollen entsprechend passende Zeiträume von Auswaschphasen zwischen den Perioden Carry-over-Effekte verhindern.

2) Periodeneffekte müssen in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt werden. Als Periodeneffekte werden Auswirkungen bezeichnet, die dazu führen, dass in Behandlungsperiode 1 aufgrund von äußeren Umständen andere Wirkungen beobachtet werden als in Behandlungsperiode 2. Dies gilt gleichermaßen für beide Therapien. Neben einem starken Progress der Erkrankung könnte z. B. auch ein starker Einfluss der Jahreszeit auf die beobachteten Endpunkte zu Periodeneffekten führen.

Der pU äußert sich nicht ausreichend dazu, inwieweit beide Voraussetzungen erfüllt sind. Zu einem vom allgemein geplanten Auswertungsvorgehen abweichenden Vorgehen bei einem Endpunkt (EQ-5D VAS) nennt der pU als Begründung einen Carry-over-Effekt, begründet diesen jedoch nicht. Indizien für einen Carry-over-Effekt konnten in der Studie 301 nicht identifiziert werden. Eine Auswaschphase von 2 Wochen bei einer Halbwertszeit (HWZ) für Sapropterin und Sepiapterin von < 10h [1,13] scheint bei dem Anwendungsgebiet PKU ausreichend zu sein (Voraussetzung 1). Alle Personen sollten im Studienverlauf eine stabile Ernährung vorweisen. Dies und die Tatsache, dass die Studie eine kurze Beobachtungszeit aufweist, sind Hinweise darauf, dass eine stabile Erkrankung in beiden Behandlungsperioden vorgelegen haben könnte. Potenzielle zeitliche Einflüsse werden wegen der kurzen Studienlaufzeit weniger gravierend gesehen (Voraussetzung 2). Insgesamt scheint das Cross-over-Design akzeptabel. Unsicherheiten, insbesondere durch das offene Studiendesign, bleiben jedoch bestehen und werden bei der Bewertung des Verzerrungspotentials beschrieben und berücksichtigt.

Bei der Studie 301 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 20 % reduziert werden, um in den Studienabschnitt Teil 2, eine aktiv kontrollierte, offenen, Cross-over-Studienphase, aufgenommen werden zu können. Ein randomisierter Vergleich an einer unselektierten und bezüglich Sepiapterin naiven Population wurde nicht durchgeführt. Teilnehmende der Studie 301 mussten über 2 Jahren sein. Personen ohne

Ansprechen in Studienabschnitt Teil 1 wurden nicht weiter beobachtet. Die Nutzenbewertung stützt sich auf den 2. Teil der Studie 301. Dabei handelt es sich um den vergleichenden Teil im Cross-over-Design. Hier erfolgte ein randomisierter Vergleich in 2 Sequenzen, wobei jeder Studienteilnehmende nacheinander beide Studienmedikationen für 4 Wochen erhielt. Bei Cross-over-Studien wird also nicht die Therapie, sondern die Reihenfolge der Therapie den Patienten (zufällig) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „mittlerer prozentualer Phe-Reduktion“ in Studienabschnitt Teil 1 (≥ 20 bis < 30 % ggü. ≥ 30 %). Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sepiapterin im Vergleich zu Sapropterin bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre mit Hyperphenylalaninämie (HPA) bei Phenylketonurie (PKU). Eine angemessene Diät kann bei vielen Betroffenen mit PKU ein wichtiger Teil des Behandlungsschemas darstellen [16]. 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 3 und 4 (Mittelwert über den zweiwöchigen Zeitraum) in Studienabschnitt Teil 2. Weitere Endpunkte waren „allgemeiner Gesundheitszustand“, „PKU-QoL“, sowie die Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“). Grundlage der vorliegenden Bewertung sind die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 13. März 2025.

Für irreversible Endpunkte ist ein Cross-over-Design in der Regel nicht angemessen [14]. Dies betrifft die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UE (sofern der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden nicht erlaubt). Es traten jedoch in der Studie 301 keine Todesfälle und keine Abbrüche wegen UE auf.

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 2 Messungen einer Phe-Konzentration im Blut ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$. Zudem musste eine Phe-Konzentration von ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ unter der aktuellen Therapie 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 (Cross-over) wurden von 111 gescreenten und 82 in Studienabschnitt Teil 1 behandelten Personen insgesamt 62 Personen randomisiert (FAS-Population; Sequenz 1:30 und Sequenz 2:32). Diese wiesen im Studienabschnitt Teil 1 ein Ansprechen auf Sepiapterin mit einer Reduktion der Phe-Konzentration im Blut von mindestens 20 % 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 = 62) zeigt sich zwischen den Sequenzen eine größtenteils ausbalancierte Verteilung der Patientencharakteristika. Die Population der Sequenz 1 war im Mittel etwas älter (11 % mehr Personen waren > 18 Jahre). Das mediane Alter war jedoch mit 14 Jahren zwischen den Sequenzen gleich. Das maximale Alter in Sequenz 1 lag bei 44 Jahren, in Sequenz 2 hingegen bei 66 Jahren. In Sequenz 1 waren ca. 10 % mehr männliche Studienteilnehmende als in Sequenz 2 vertreten. Eine Erstdiagnose lag zur Geburt bei etwa 97 % aller Studienteilnehmenden vor. Der Anteil an Teilnehmenden mit einer klassischen PKU (sehr geringe oder keine Restaktivität von Phenylalaninhydroxylase (PAH)) lag in beiden Sequenzen bei 16–17 %.

Zwischen den beiden Sequenzen zeigen sich keine relevanten Unterschiede in der Krankheitssymptomatik aus der medizinischen Vorgeschichte.

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 12-wöchigen Cross-over-Behandlungsphase der Studie 301 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 der Nutzenbewertung zur Studie 003 näher beschrieben sind [3], so dass nur eine eingeschränkte Interpretierbarkeit der diesbezüglichen Daten vorliegt. Ersichtlich ist jedoch, dass die Schätzwerte des täglichen Phe-Konsums (mit eingeschränkter Zuverlässigkeit) zwischen den jeweils 4-wöchigen Behandlungen mit Sepiapterin bzw. Sapropterin weitestgehend stabil waren (siehe Tabelle 16). Ob die Phe-Aufnahme auch vergleichbar zwischen den aufeinanderfolgenden Behandlungsperioden (1 und 2) war, ist nicht berichtet. Dies ist insbesondere für die Beurteilung eines Periodeneffektes und die Beurteilung einer stabilen Erkrankung relevant. Das verschriebene diätische Gesamtprotein (nicht die verschriebene Phe-Aufnahme) in g pro Tag war im Median in beiden Sequenzen ähnlich (51–54 g). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Empfehlungen zur Proteinaufnahme abhängig vom Körpergewicht sind und keine gewichtsadjustierten Angaben vorliegen. Der Body-Mass-Index (BMI) war mit im Median 21,1 und 21,4 vergleichbar. Bei der Interpretation der BMI-Werte muss berücksichtigt werden, dass keine z-standardisierten Werte vorliegen und die Mehrzahl der Studienteilnehmenden unter 18 Jahren war.

Eine Vortherapie mit Pegvaliase hatte keine Person in der Studie 301. 24 Personen (80 %) in Sequenz 1 und 29 Personen (91 %) in Sequenz 2 hatten in der Krankheitsgeschichte eine Tetrahydrobiopterin-(BH₄)-Vortherapie (mit Sapropterin). Um die 50 % (47–56 %) waren noch zum Zeitpunkt des Screenings unter BH₄-Therapie, die vor der ersten Sepiapteringabe in der Studie 301 ausgewaschen wurde.

Studienmedikation

Die Studienmedikation Sepiapterin wurde im 1. Teil der Studie FI-konform für 2 Wochen verabreicht.

Nach einer mindestens 2-wöchigen Auswaschphase wurde die Studienmedikation Sepiapterin im 2. Teil der Studie (Cross-over) FI-konform verabreicht.

Sapropterin ist nur für die Behandlung von Personen mit PKU zugelassen, die nachweislich auf die Therapie ansprechen. Etwa 52 % der Studienteilnehmenden wurden während des Screenings mit einer medikamentösen BH₄-Therapie während des Screenings behandelt. Das könnte darauf hindeuten, dass das Ansprechen bei diesen Personen FI-konform getestet wurde, sichergestellt ist es jedoch nicht. Nur für 63 % der Studienteilnehmenden wurde eine Reduktion der Phe Werte um ≥ 30 % im Rahmen einer nicht näher definierten BH₄-Challenge berichtet. 15 % der Studienteilnehmenden lagen unterhalb des Kriteriums für das Ansprechen auf Sapropterin von 30 % [1]. Für 15 % fehlen die Angaben zur BH₄-Challenge und bei 8 % wurde keine BH₄-Challenge durchgeführt. Bei einem wesentlichen Anteil der Studienteilnehmenden könnte demnach eine Behandlung mit Sapropterin entgegen der FI erfolgt sein. Zudem wird für Sapropterin laut FI eine Anfangsdosis von 10 mg/kg Körpergewicht angegeben. Die Dosis wird dann üblicherweise im Bereich von 5 bis 20 mg/kg/Tag eingestellt, um vom Arzt vorgegebene, adäquate Phenylalaninblutspiegel zu

erzielen und aufrechtzuerhalten. Eine konstante Therapie von 20 mg/kg, die vorliegend gegeben wurde, geht nicht aus der FI hervor. Deswegen kann für die 4-wöchige Behandlungsperiode mit Sapropterin nicht für alle Personen von einer FI-konformen Therapie ausgegangen werden.

Ein Abbruch der Studienmedikation betraf im 2. Teil der Studie (Cross-over) lediglich 2 Personen. Anhand der Personen, die in die Auswertung eingingen (Se: N = 62 und Sa: N = 60) wird davon ausgegangen, dass der Abbruch beider Personen in Sequenz 2 unter Sapropterin erfolgte. Für diese 2 Personen gingen die Daten zur Studienmedikation unter Sepiapterin mit in die Auswertung der gesamten Cross-over-Studie ein. Die Personen brachen auf eigenen Wunsch die Studienmedikation ab.

Die mediane Behandlungszeit lag unter beiden Behandlungen bei 28 Tagen (Mittelwert für Sepiapterin: 28,4 und Sapropterin: 28,5). Eine Beobachtungszeit ist nicht angegeben. Personen, die nicht in die Langzeitnachsbeobachtungsstudie (LTE) 004 übergangen, sollten bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation für UE nachbeobachtet werden. Dies betraf in der Sequenz 1 (SaSe) lediglich 3 % und in der Sequenz 2 (SeSa) 19 % der Studienteilnehmenden, was zu deutlichen Unterschieden bei der Beobachtungszeit für UE führt. Dies deutet auf eine im Mittel möglicherweise längere Beobachtungszeit im Sapropterinarm gegenüber dem Sepiapterinarm hin. In Studienabschnitt 2 war es nach Ermessen des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin erlaubt, die Studienmedikation zeitweise und einmalig für einen Zeitraum von 7 Tagen zu unterbrechen, bei Vorliegen einer Erkältung oder ähnlichen viralen oder bakteriellen Infektionen (Bsp.: COVID-19 oder Mittelohrentzündung). Durch unterschiedliche Pausierungs- bzw. Wiederaufnahmeregeln nach der 7-tägigen Pause konnte die Behandlungs- und Beobachtungszeit zwischen den Studienteilnehmenden erheblich abweichen. Angaben zur Beobachtungszeit oder zur Anzahl an Personen, die von dieser Pause betroffen waren, fehlen. Die mediane und mittlere Behandlungszeit ist zwischen den Behandlungen mit etwa 28 Tagen jedoch vergleichbar. Auch wenn mindestens eine Person unter beiden Behandlungen max. 42 bzw. 46 Tage behandelt wurde, wird auf Grund der vergleichbaren Kennwerte von nur wenigen Personen mit größeren Abweichungen ausgegangen.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Sepiapterin (Sephience™) ist für die Behandlung von Hyperphenylalaninämie (HPA) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Phenylketonurie (PKU) zugelassen [13].

In die Studie 301 konnten pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren eingeschlossen werden. Lediglich Personen, deren Ansprechen im Studienabschnitt Teil 1 ≥ 20 % war, wurden nach einer Auswaschphase in den randomisierten unverblindeten Cross-over-Studienteil 2 eingeschlossen. In diesem 2. Teil der Studie erhielten alle Personen Sepiapterin 60 mg/kg/Tag über 4 Wochen gefolgt oder vorangegangen, je nach Sequenz von Sapropterin 20 mg/kg/Tag. Zwischen den beiden Behandlungen lag eine 2-wöchige Auswaschphase. Die Dosierungen für Sepiapterin entsprechen den Angaben in der Fachinformation und sind somit zulassungskonform.

Es erscheint fraglich, ob Sapropterin in der Studie 301 für alle Personen zulassungskonform verabreicht wurde. Aufgrund der unzureichenden Angaben (u. a. zur Länge der BH₄-Challenge) kann vorliegend jedoch nicht eindeutig bewertet werden, wie viele Studienteilnehmende eingeschlossen wurden, die kein einmonatiges Ansprechen auf Sapropterin zeigen und

demnach entgegen der FI mit Sapropterin behandelt wurden (siehe Kapitel 4.1). Zudem ist es möglich, dass für einige Personen in der Kontrollgruppe eine Übertherapie derart vorlag, dass keine individuelle Einstellung zur Erlangung eines vom Arzt/von der Ärztin vorgegebenen, adäquaten Phenylalaninblutspiegel vorgenommen wurde, sondern einheitlich die zugelassene fixe Maximal-Dosis eingesetzt wurde. Eine längere vergleichende Studienlaufzeit mit optimierter Dosierung von Sapropterin und erlaubten Anpassungen in der Ernährung wären für die Bewertung des Zusatznutzens hilfreich gewesen. Für die Nutzenbewertung liegen für die Studie 301 nur vergleichende Daten für Kinder ab 2 Jahren vor. Der überwiegende Anteil (> 70 %) der eingeschlossenen Teilnehmenden in beiden Sequenzen war < 18 Jahre alt und das mediane Alter lag insgesamt bei 14 Jahren. Personen > 66 Jahre waren nicht in der Studie vertreten. Somit ist die Studienpopulation im Vergleich zur Zulassungspopulation in Bezug auf das Alter eingeschränkt. Ein weiteres Ausschlusskriterium war, wie auch für die Studie 003, jegliche klinisch signifikanten Laborabnormalitäten gemäß Prüfpersonal. Es kann auch in dieser Studie 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 16 % mit einer klassischen PKU in die Studie eingeschlossen, womit knapp 84 % der Teilnehmenden vermutlich mildere Formen der PKU oder HPA aufwiesen. Die Verteilung der Phe-Werte zum Screening weist auf eine diesbezüglich breite Range hin. Es ist zu beachten, dass 80–90 % der Patientinnen und Patienten in beiden Sequenzen zu Studienbeginn mit Sapropterin medikamentös vorbehandelt waren und die Hälfte noch während des Screenings medikamentös behandelt wurden. Es liegen nur eingeschränkte Informationen zum BH₄-Ansprechen der Studienpopulation vor; diese sind Tabelle 9 zu entnehmen. Da gemäß Leitlinien-Angaben [16] 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 Sapropterin profitieren könnten.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Beteiligte Studienzentren lagen zu einem großen Anteil (10 von 12 Ländern) in Europa. An der Studie 301 waren zudem 2 deutsche Studienzentren beteiligt. Regionsspezifische Angaben zu den Studienteilnehmenden zeigen, dass 66 % der Studienteilnehmenden aus Regionen Europas stammen. Über 80 % der Studienteilnehmenden waren kaukasischer Abstammung. Die Daten werden hinsichtlich der genannten Parameter als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen, wobei die große Mehrheit der Teilnehmenden vermutlich nur die milderen Formen der PKU oder HPA aufwiesen. Die Vergleichsbehandlung sollte vorliegend jedoch konstant mit 20 mg/kg/Tag Sapropterin erfolgen. Wie in Kapitel 4.1 dargelegt, entspricht die konstante Dosierung nicht der Fachinformation. Zusätzlich besteht eine weitere zugelassene Behandlungsoption. Ob die Vergleichsbehandlung dem deutschen Versorgungskontext entspricht, erscheint daher fraglich.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird aufgrund der fehlenden Verblindung und Abweichungen der FI-konformen Behandlung (ohne nachweisliche Response) und Dosierung (keine individuelle Anpassung nach fixer Maximaldosis) der Kontrollintervention mit Sapropterin als hoch bewertet.

Ein Cross-over-Design setzt Auswertungsstrategien voraus, die die Verbundenheit der Daten berücksichtigt. Diese wurden vom pU berücksichtigt. Ein Cross-over-Design liefert nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn Carry-over-Effekte vernachlässigbar sind und Periodeneffekte in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt wurden. Im Clinical Study Report (CSR) finden sich Angaben des pU, dass eine ausreichende Auswaschzeit gewählt wurde, um Carry-over-Effekte zu vermeiden. Dem kann gefolgt werden (siehe Ausführung zur HWZ und Auswaschzeit). Angaben des pU, inwieweit die Voraussetzungen des Periodeneffektes erfüllt sind, konnten jedoch nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden. Wegen der insgesamt kurzen Studienlaufzeit von 12 Wochen (Periode 1 - Auswaschphase - Periode 2 - Auswaschphase) wird ein zeitlich bedingter Periodeneffekt als unwahrscheinlich gewertet.

Es wurden jedoch, wie auch in der Studie 003, lediglich Personen in die beiden Sequenzen von Studienabschnitt Teil 2 randomisiert, die ein Ansprechen auf Sepiapterin von mindestens 20 % nach 2-wöchiger Open-label-Behandlung in Teil 1 der Studie zeigten. Im vorliegenden aktiven Vergleich muss zudem berücksichtigt werden, dass die Response vor Einschluss in den Studienabschnitt 2 zwar auf Sepiapterin, nicht aber auf Sapropterin getestet wurde. Durch diese Beschränkung des Einschlusses auf Sepiapterin-Responder, ist die Ergebnissicherheit erheblich eingeschränkt und ermöglicht ausschließlich Aussagen für diese selektierte Patientenpopulation.

Auch für Kinder unter 2 Jahren und Personen ab 66 Jahren liegen keine vergleichenden Studiendaten vor, woraus diesbezügliche Einschränkungen der externen Validität der Ergebnisse resultieren. Eine weitere Einschränkung der Ergebnissicherheit ist durch die kurze 4-wöchige Dauer des randomisierten Vergleichs gegeben.

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

4.4 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. In der Studie 301 traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Es ist jedoch zu beachten, dass das vorliegende Studiendesign der Cross-over-Studie zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet ist. Der Endpunkt ist irreversibel und kann daher im Cross-over-Design nicht sinnvoll untersucht werden.

4.5 Morbidität

Der pU reicht in der Kategorie Morbidität Ergebnisse zu folgenden Endpunkten ein: Phenylalanin-(Phe-)Konzentration im Blut und Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS. Der Laborparameter Phe-Konzentration im Blut wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt. Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wird wegen Einschränkungen in der Erhebungssystematik und möglicherweise ergebnisgesteuerter Berichterstattung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die „geschätzte tägliche Aufnahme von Phenylalanin“ wird als Compliance-Parameter 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 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 Sapropterin vor (Least Squares (LS) Mean Difference [95%-KI]: 181,1 [-228,5; -133,7]; p-Wert: < 0,0001). Das Verzerrungspotential des primären Endpunktes wird auf Grund des offenen Studiendesigns, den fehlenden Angaben zu Protokollverletzungen und Begleitmedikationen und einer möglichen von der Zulassung abweichenden Behandlung und möglichen Übertherapie unter Sapropterin als hoch eingeschätzt. 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 zwischen den Gruppen vergleichbar und über die 4-wöchige studienmedikationsspezifische Behandlungszeit weitgehend stabil (siehe Tabelle 16).

4.6 Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Ergebnisse zu Endpunkten der Lebensqualität vor.

4.7 Sicherheit

Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer der Sicherheit des 2. Cross-over-Teils der Studie 301 vor. Die mediane Behandlungszeit betrug in beiden Armen 28 Tage. Eine Beobachtung der Sicherheit erfolgte laut Studienunterlagen ab dem Tag der Randomisierung bis Tag 14+3 Tage nach der letzten Dosis für die Personen, die in die LTE 004 übergingen, oder für UE bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation für Personen, die nicht in die LTE übergingen. Es gingen 97 % aller Personen aus Sequenz 1 und nur 81 % aus Sequenz 2 in die LTE 004 über.

Vergleichende Daten liegen für einen Zeitraum von 4 Wochen gegenüber Sapropterin vor. Insgesamt traten bei 41 Personen (66 %) unter Sepiapterin und bei 37 Personen (62 %) unter Sapropterin mindestens ein UE auf. Die häufigsten SOC (> 20 %) waren dabei: „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. In der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten Ereignisse bei 13 Personen (21 %) unter Sepiapterin und nur bei 6 Person (10 %) unter Sapropterin auf. Es zeigt sich kein signifikanter Nachteil für Sepiapterin mit einem RR [95%-KI] von 2,17 [0,84; 5,60] gegenüber Sapropterin. Das Konfidenzintervall beinhaltet die 1. Es ist unklar, weshalb diese Auswertung alleinig unstratifiziert erfolgte, der pU gibt keine Gründe an. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht auszuschließen.

Es traten nur wenige (< 5 %) schwere und keine schwerwiegenden UE in Teil 2 (Cross-over) der Studie 301 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 Cross-over-Phase der Studie 301 als hoch eingeschätzt, aus denselben Gründen wie auch für der Endpunkt Phe-Wert im Blut beschrieben (unverblindet, keine Information über Protokollverletzung und Begleittherapie, Abweichung von zulassungskonformer Verabreichung und möglicher Übertherapie unter Sapropterin) und zusätzlich wegen einer möglichen längeren Beobachtungszeit für UE bei Personen, die nicht in die LTE 004 übergingen. Neben der geringen Zeitdauer des Vergleichs von 4 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 ($\geq 20\%$) gezeigt haben. Ein randomisierter Vergleich an einer unselektierten und bezüglich Sepiapterin naiven Population liegt somit auch für die Studie 301 nicht vor.

In der Gesamtschau zeigt sich für eine vergleichende 4-wöchige Beobachtung von Sepiapterin gegenüber Sapropterin bei hohem Verzerrungspotential in der Endpunktkategorie Sicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sepiapterin. Unsicherheiten bezüglich des Effektes verbleiben in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Es traten nur wenige (< 5 %) schwere UE auf. Es wurden keine SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, berichtet. Es wird darauf hingewiesen, dass für irreversible Endpunkte wie den Abbruch wegen UE ein Cross-over-Design in der Regel nicht angemessen ist. Auf Basis der vorliegenden Daten ist keine valide Aussage zur langfristigen Sicherheit von Sepiapterin im Vergleich zu Sapropterin 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 zulassungsbegründenden Studie 003, die bereits Teil der Nutzenbewertung war. Die Studie 301, wurde im Stellungnahmeverfahren durch den pU nachgereicht und war nicht zulassungsbegründend. Es handelt sich bei der Studie 301 um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene zweiteilige Phase-III-Studie mit Cross-over-Design (in Studienabschnitt Teil 2) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sepiapterin im Vergleich zu Saproterin bei Teilnehmern ≥ 2 Jahren mit PKU.

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 (Cross-over) der Studie 301, FAS/Sicherheitspopulation)

Studie 301 (Teil 2) Darstellung der Ergebnisse	Sepiapterin N = 64		Saproterin N = 60		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Mortalität						
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer	
Todesfälle ²⁾	64	0 (0)	60	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⁾	64	2 (3,2)	60	1 (1,7)	k. A.	n. b. ⁵⁾
SUE	64	0 (0)	60	0 (0)	-	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	64	0 (0)	60	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. Das vorliegende Studiendesign der Cross-over-Studie ist zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet.

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).

⁵⁾ Es wurden keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) in der Stellungnahme vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen, wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bewertbar; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **BioMarin International.** Kuvan 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen [online]. 02.2021. Frankfurt/Main. [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. **Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D.** CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. *BMJ* 2019;366:l4378.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 VerO Wirkstoff: Sepiapterin [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.10.2025. [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8963/2025-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Sepiapterin_D-1224.pdf.
4. **PTC Therapeutics.** Nachreichung Studien 301 und 003; tables [unveröffentlicht]. 27.11.2025.
5. **PTC Therapeutics.** A phase 3, randomized, crossover, open-label, active-controlled study of sepiapterin versus sapropterin in participants with phenylketonuria greater than or equal to 2 years of age: Nutzendossier für Sepiapterin in Phenylketonurie Patienten (PKU) Wirksamkeit Binäre Endpunkte; PKU301; PTC923-PKU-301; Statistische Analysen für den G-BA [unveröffentlicht]. 2025.
6. **PTC Therapeutics.** A phase 3, randomized, crossover, open-label, active-controlled study of sepiapterin versus sapropterin in participants with phenylketonuria greater than or equal to 2 years of age; PTC923-PKU-301; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 06.09.2024.
7. **PTC Therapeutics.** A phase 3, randomized, crossover, open-label, active-controlled study of sepiapterin versus sapropterin in participants with phenylketonuria greater than or equal to 2 years of age; PTC923-PKU-301; clinical study report [unveröffentlicht]. 14.07.2025.
8. **PTC Therapeutics.** A phase 3, randomized, crossover, open-label, active-controlled study of sepiapterin versus sapropterin in participants with phenylketonuria greater than or equal to 2 years of age; PTC923-PKU-301; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 31.03.2025.
9. **PTC Therapeutics.** PTC923-PKU-301; final clinical study report tables [unveröffentlicht]. 05.11.2025.
10. **PTC Therapeutics.** PTC923-PKU-301; final clinical study report, listings [unveröffentlicht]. 03.04.2025.
11. **PTC Therapeutics.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Sepiapterin (Phenylketonurie) [unveröffentlicht]. 05.11.2025.
12. **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.

13. **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/>.
14. **Senn S.** Cross-over trials in clinical research, second edition. Chichester: Wiley; 2002.
15. **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.
16. **Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, et al.** European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. Mol Genet Metab 2025;145(2):109125.

Anhang

EQ-5D VAS

*Tabelle 15: Responderanalysen EQ-5D VAS; Studienabschnitt Teil 2: ausschließlich
1. Behandlungsperiode der Studie 301, FAS (Datenschnitt: 13.03.2025)*

Studie 301 EQ-5D VAS	Sepiapterin N = 32	Sapropterin N = 30
Verschlechterung in der EQ-5D VAS, ≥ 8 Jahre¹⁾²⁾		
Personen in der Auswertung, n (%)	22 (68,8) ³⁾	23 (76,7) ³⁾
Personen mit Ereignis, n (%)	3 (9,38)	4 (13,3)
RR [95 %-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁵⁾	0,79 [0,20; 3,09]; 0,73 ⁶⁾	

¹⁾ Die Erhebung erfolgt einmalig an Tag 1 als Baselinewert vor Behandlungsperiode 1 und dann jeweils an Tag 28 beider Behandlungsperioden ohne erneute Baselineerhebung vor der 2. Behandlungsperiode.

²⁾ Es befinden sich nach Angaben des pU 53 Personen im Alter > 8 Jahren in der Studie.

³⁾ Jeweils eigene Berechnungen bezogen auf die FAS-Population.

⁴⁾ Der Effektschätzer wurde basierend auf den Personen berechnet, die einen Wert zu Baseline und zu Woche 3/4 hatten. Das RR wurde mittels verallgemeinerter linearer Modelle stratifiziert berechnet.

⁵⁾ p-Wert entstammt aus der Berechnung des OR mittels stratifiziertem Mantel-Haenszel-Methode.

⁶⁾ Modell ohne Stratifikations-Faktoren.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

Geschätzte tägliche Phe-Aufnahme

Eine getrennte Auswertung der 1. und 2. Behandlungsperiode fehlt, weshalb keine Rückschlüsse auf Periodeneffekte gemacht werden können. Die geschätzte tägliche Phe-Aufnahme für beide Behandlungsperioden zusammen (Cross-over) und Änderungen in der 1. Behandlungsperiode (Parallel) sind in Tabelle 16 dargestellt.

*Tabelle 16: Geschätzte tägliche Phe-Aufnahme; Studienabschnitt Teil 2 der Studie 301, FAS
(Datenschnitt: 13.03.2025)*

Studie 301 Geschätzte tägliche Phe-Aufnahme (mg/kg/Tag) ¹⁾		
1. und 2. Behandlungsperiode Cross-over	Sepiapterin N = 62	Sapropterin N = 60
Baseline (Wert zum Screening)²⁾		
n (%)	62 (100)	60 (100)
MW (SD)	25,8 (15,1)	25,6 (15,1)
Median (min; max)	23,5 (3,71; 69,4)	23,5 (3,71; 69,4)
Woche 2		
n (%)	62 (100)	60 (100)
MW (SD)	25,6 (15,8)	25,9 (16,2)
Median (min; max)	23,2 (3,90; 85,0)	23,1 (4,18; 86,2)
Woche 4		
n (%)	59 (95,2)	58 (96,6)
MW (SD)	25,8 (16,5)	25,5 (16,7)
Median (min; max)	21,8 (4,20; 85,4)	20,7 (3,88; 85,8)

Studie 301 Geschätzte tägliche Phe-Aufnahme (mg/kg/Tag)¹⁾		
1. Behandlungsperiode (Parallel)	Sepiapterin N = 32	Sapropterin N = 30
Woche 1/2		
n (%)	32 (100)	30 (100)
MW zu Baseline (SE)	25,2 (14,0)	26,5 (16,4)
Veränderung zu Baseline MW (SE)	-1,04 (0,92)	1,03 (0,95)
Woche 3/4		
n (%)	30 (93,8) ³⁾	29 (96,7) ³⁾
MW zu Baseline (SE)	24,6 (13,9) ⁴⁾	26,4 (16,7) ⁴⁾
Veränderung zu Baseline MW (SE)	-0,81 (0,86)	1,44 (0,88)

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⁾ Angaben zu fehlenden Personen in den Auswertungen liegen nicht vor.

⁴⁾ Baselinewert nur für Personen dargestellt, die auch für die Berechnung der Veränderung berücksichtigt wurden. Dieser weicht vom Baselinewert aller Personen ab (siehe MW zu Baseline aus Woche 1/2).

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