

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Fosdenopterin (Molybdän-Cofaktor-Mangel Typ A)

Vom 4. September 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. September 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fosdenopterin wie folgt ergänzt:**

Fosdenopterin

Beschluss vom: 4. September 2025

In Kraft getreten am: 4. September 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2022):

Nulibry wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. September 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Fosdenopterin 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Fosdenopterin:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 16. Juni 2025) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 15. August 2025, sofern nicht anders indiziert.

Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MCD-501: retrospektive Datenerhebung zur Untersuchung von rcPMP² auf Basis von Patientenakten; N = 4; mediane Behandlungsdauer 0,58 Monate

Studie MCD-201: prospektive einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung von Fosdenopterin bei Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A, die mit rcPMP vorbehandelt waren; N = 8; mediane Behandlungsdauer 86 Monate

Studie MCD-202: prospektive einarmige Phase-II/III-Studie zur Untersuchung von Fosdenopterin bei Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A; N = 3; mediane Behandlungsdauer 17,1 Monate

Mortalität

Endpunkt	Fosdenopterin		
	MCD-501 N = 4	MCD-201 N = 8	MCD-202 N = 3
Gesamtüberleben^a			
Mediane Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben, Monate (min; max)	k. A. ^b	k. A. ^b	k. A. ^b
Todesfälle, n (%)	2 (50,0)	0	0
Zensierungen, n (%)	2 (50,0)	8 (100)	3 (100)
lebend beim letzten Kontakt	2 (50,0)	k.A. ^c	k.A. ^c
lebend beim Datenschnitt	0	k.A. ^c	k.A. ^c
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI]	k. A.	n. a.	n. a.

² rekombinantes aus Escherichia coli gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (recombinant Escherichia coli-derived cyclic Pyranopterin Monophosphate)

Morbidität

Endpunkt	Fosdenopterin					
	MCD-501 N = 4		MCD-201 N = 8		MCD-202 N = 3	
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Nahrungsaufnahme						
<i>Baseline</i> oral nicht-oral fehlend	4	k. A.	8	5 (62,5) 3 (37,5) 0 (0)	3	2(66,7) 1 (33,3) 0 (0)
<i>Monat 12</i> oral nicht-oral fehlend	4	k. A.	8	5 (62,5) 3 (37,5) 0 (0)	3	2 (66,7) 0 (0) 1 (33,3)
<i>Monat 48</i> oral nicht-oral fehlend	4	k. A.	8	4 (50,0) 3 (37,5) 1 (12,5)	3	-
Motorische Funktionsfähigkeit mittels GMFCS-E&R^d						
<i>Baseline</i> Level I Level II Level III Level IV Level V fehlend	4	k. A.	8	3 (37,5) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 3 (37,5) 2 (25,0)	3	n. a.
<i>Monat 48</i> Level I Level II Level III Level IV Level V fehlend	4	k. A.	7	3 (37,5) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 4 (50,0) 1 (12,5)	3	n. a.
Endpunkt	Fosdenopterin					
	MCD-501 N = 4		MCD-201 N = 8		MCD-202 N = 3	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Wachstumsparameter						
Körpergröße (z-Score)						
Baseline	4	k. A.	8	-0,51 (2,24) ^e	3	k. A.
Monat 48	4	k. A.	7	-0,73 (2,88)	3	k. A.

Körpergewicht (z-Score)						
Baseline	4	k. A.	8	0,06 (2,06) ^e	3	k. A.
Monat 48	4	k. A.	7	-0,24 (1,61)	3	k. A.

Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA- Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Fosdenopterin		
	MCD-501 ^{f,g} N = 4	MCD-201 N = 8	MCD-202 ^h N = 3
	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)			
	k. A.	8 (100)	3 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)ⁱ			
	k. A.	7 (87,5)	3 (100)
Schwere unerwünschte Ereignisseⁱ			
	k. A. ^j	5 (62,5)	3 (100)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^k			
	k. A. ^l	0	0
SUE nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	5 (62,5)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	6 (75,0)	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	2 (25,0)	k. A.

Produktprobleme	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Chirurgische und medizinische Eingriffe	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Gefäßerkrankungen	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	4 (50,0)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	4 (50,0)	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Untersuchungen	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Produktprobleme	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	2 (25,0)	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	k. A.	1 (12,5)	k. A.
Gefäßerkrankungen	k. A.	2 (25,0)	k. A.
a. primärer Endpunkt der Studie MCD-202 (in den Studien MCD-501 und -201 waren keine primären Endpunkte definiert) b. Es liegen keine Angaben zur jeweiligen medianen Beobachtungsdauer vor. Die mediane Behandlungsdauer betrug 0,58 Monate (min; max: 0,20; 14,8) in der Studie MCD-501, 86,0 Monate (min; max: 29,3; 94,7) in der Studie MCD-201 und 17,1 Monate (min; max: 0,3; 72,2) in der Studie MCD-202. c. Es liegen keine Angaben zu Zensierungsgründen für den Datenschnitt vom 16. September 2022 vor. Aus den Angaben zur Patientendisposition geht hervor, dass in den Studien MCD-201 bzw. -202 jeweils eine Person die Studie vorzeitig verlassen hat, da Fosdenopterin im Handel erhältlich war (MCD-201) bzw. aufgrund einer ärztlichen Entscheidung (MCD-202). Bei den anderen 7 bzw. 2 Personen wird davon ausgegangen, dass sie zum Datenschnitt zensiert wurden. d. Level I bedeutet: Geht ohne Einschränkungen; Level V bedeutet: Wird in einem manuellen Rollstuhl transportiert.			

- e. Die Baseline-Werte für Körpergröße (z-Score) und Körpergewicht (z-Score) wurden aus den statistischen Outputs (Datenschnitt: 16.09.2022) extrahiert. Sie weichen von den Werten ab, die in Modul4 und im EPAR (Datenschnitt: 31.10.2020) berichtet wurden.
- f. Daten zu UE der Studie MCD-501 für N = 4 liegen nicht vor.
- g. In Studie MCD-501 wurden Anzeichen und Symptome, die mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen, nicht als UE gewertet. Dazu gehört Krampfanfälle, psychomotorische Retardierung, ektopische Linsen, dysmorphe Zeichen, Hypertonus, Hypotonie, spastische Tetraplegie, Opisthotonus, Enophthalmus, Myoklonus, Ernährungsschwierigkeiten, Mikrozephalie, Nystagmus, zerebrale Blindheit und schlaganfallähnliche Episoden.
- h. Es liegen keine aggregierten Daten zu den UE der Studie MCD-202 für den Datenschnitt vom 16.09.2022 vor; diese wurden selbst berechnet.
- i. Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.
- j. In Studie MCD-501 wurde der Schweregrad nur für SUE aus den Patientenakten extrahiert.
- k. MCD-201 und MCD-202: Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, inakzeptabler Toxizität oder anderen medizinischen Gründen, die im Ermessen des Prüfpersonals liegen, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potenziellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist. Da die Daten für Studie MCD-501 aus Patientenakten extrahiert wurden, ist unklar, ob ähnliche Kriterien zum Studienabbruch im „Named-Patient Treatment Plan“ vorlagen.
- l. In Studie MCD-501 wurden Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE nur für SUE extrahiert.

Verwendete Abkürzungen:

k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a. = nicht anwendbar; SD = Standardabweichung

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A

circa 2 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nulibry (Wirkstoff: Fosdenopterin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/nulibry-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fosdenopterin muss in einem Krankenhaus durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit angeborenen Stoffwechselstörungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Fosdenopterin darf nur angewendet werden, wenn die Patientin bzw. der Patient eine bestätigte genetische Diagnose oder eine Verdachtsdiagnose von MoCD Typ A hat. Patientinnen und Patienten mit einer Verdachtsdiagnose von MoCD Typ A müssen sich einem Gentest zur Bestätigung der Diagnose von MoCD Typ A unterziehen. Fosdenopterin muss

abgesetzt werden, wenn die Diagnose von MoCD Typ A nicht mittels Gentest bestätigt werden kann.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für Patientinnen und Patienten bzw. Betreuungspersonen, von denen erwartet wird, dass sie Nulibry zu Hause anwenden, enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Hinweise zur Anwendung und ein Infusionstagebuch.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fosdenopterin	574 612,20 € - 4 596 897,60 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Nulibry handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Es wurden keine Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben und/oder zur Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemacht.

Aufgrund der fehlenden Angaben kann daher nicht festgestellt werden, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer die Relevanzschwelle von mindestens 5 Prozent erreicht oder überschritten hat.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. September 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken