

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fosdenopterin (Nulibry) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	13
2.5	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	16
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	19
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fosdenopterin am 15. März 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 11. März 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Fosdenopterin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G25-12) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fosdenopterin nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fosdenopterin (Nulibry) gemäß Fachinformation

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fosdenopterin wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen Auswertungen auf Basis der einarmigen Studien MCD-501, -201 sowie -202 zugrunde. In der Studie MCD-501 wurde als Intervention rekombinantes aus *Escherichia coli* gewonnenes zyklisches Pyranopterin-Monophosphat (rcPMP) verabreicht und in den Studien MCD-201 und MCD-202 Fosdenopterin. Die mit rcPMP (vor)behandelten Personen (aus der Studie MCD-501) hatten die Möglichkeit, in die prospektive Studie MCD-201 überzugehen und eine Behandlung mit Fosdenopterin zu erhalten. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) können rcPMP und Fosdenopterin (synthetisch gewonnenes cPMP) als therapeutisch gleichwertig betrachtet werden.

Die Studie MCD-501 stellt eine retrospektive Datenerhebung aus Patientenakten zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von rcPMP bei Patientinnen und Patienten mit MoCD, die im Rahmen eines „Named-Patient Treatment Plans“ mit rcPMP behandelt wurden, dar. Es wurden 19 Personen jeglichen MoCD-Typs identifiziert, die zum Zeitpunkt der Datensammlung mit der Intervention behandelt worden sind. Auswertungen liegen insgesamt zu 15 der 19 Patientinnen und Patienten vor. Der Grund für das Fehlen von 4 der vom pharmazeutischen Unternehmer initial im Rahmen der Studie MCD-501 identifizierten Patientinnen und Patienten in den retrospektiven Erhebungen konnte nicht nachvollzogen werden.

Insgesamt wurden in die Studie MCD-501 10 Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A eingeschlossen, von denen 6 in die Studie MCD-201 übergangen. Für die Nutzenbewertung sind die Auswertungen zu den 4 Patientinnen und Patienten relevant, die nur im Rahmen der Studie MCD-501 erfasst sind.

Gemäß EPAR erhielten alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten rcPMP in einer Höchstdosis von 0,18 mg/kg KG² täglich. Diese Dosis ist deutlich geringer als die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation (0,4 mg/kg KG täglich bei Frühgeborenen bzw. 0,55 mg/kg KG täglich bei termingerecht Geborenen unter einem Jahr; Titration bis Monat 3 auf eine Dosis von 0,9mg/kg KG täglich).

Angaben zum Datum des Datenschnitts, der im Dossier dargestellt wurde, liegen für die Studie MCD-501 nicht vor. Es ist unklar, über welchen Zeitraum die Patientinnen und Patienten insgesamt beobachtet wurden. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie MCD-501 mit rcPMP betrug 17,5 Tage³.

Die Studie MCD-201 ist eine prospektive einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Fosdenopterin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten

² Bezieht sich auf die freie Base; die Dosierungsangaben für die Studien wurden ursprünglich auf das Hydrobromid-Salz bezogen: 240 µg Fosdenopterin-Hydrobromid entsprechend 0,182 mg Fosdenopterin als freie Base.

³ Angabe beruht auf einer eigenen Berechnung auf Daten aus dem EPAR.

mit MoCD Typ A, die mit rcPMP vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 8 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen (6 davon waren aus der Studie MCD-501 in die Studie MCD-201 übergegangen). Die Dauer der Behandlungsphase mit Fosdenopterin betrug 6 Monate, im Anschluss gingen die Patientinnen und Patienten in eine zeitlich unbegrenzte Extensionsphase über.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten im Rahmen der Behandlungsphase zunächst für zwei Monate Fosdenopterin in derselben Dosis wie zuvor rcPMP, dann erfolgte eine 4-monatige Aufdosierungsphase bis maximal 0,9 mg/kg KG täglich, die in der Extensionsphase beibehalten wurde. Dabei weichen das Aufdosierungsschema und die Dauer der Titrationsphase von den Angaben der Fachinformation (Titration auf Erhaltungsdosis innerhalb von 3 Monaten) ab; überdies erreichten gemäß EPAR nur 4 der 8 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die gemäß Fachinformation vorgesehene Erhaltungsdosis von 0,9 mg/kg KG täglich.

Die mediane Behandlungsdauer mit Fosdenopterin in der Studie MCD-201 betrug 86 Monate³. Die mediane Teilnahme an der Studie (ab Einwilligung) lag bei 87,2 Monaten. Es ist unklar, ob dies die Beobachtungsdauer einschließlich des Sicherheits-Follow-Ups umfasst.

Für die Nutzenbewertung wurde der final verfügbare Datenschnitt vom 16. September 2022 herangezogen.

Ein primärer Endpunkt war nicht definiert.

Die Studie MCD-202 stellt eine prospektive einarmige Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fosdenopterin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren mit MoCD Typ A dar. Ein Ausschlusskriterium der Studie bezog sich auf den Schweregrad der bestehenden Schädigungen im Gehirn: Patientinnen und Patienten mit einer kortikalen oder subkortikalen zystischen Enzephalomalazie, klinisch signifikanten intrakraniellen Blutungen oder anderen Auffälligkeiten in Aufnahmen des Gehirns wurden nicht in die Studie aufgenommen. Insgesamt wurden 3 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten erhielten eine Behandlung mit Fosdenopterin entsprechend der Angaben der Fachinformation (Titration innerhalb von 3 Monaten auf Erhaltungsdosis von 0,9 mg/kg KG täglich). Die Behandlungsphase mit Fosdenopterin betrug 12 Monate, an die sich eine 24-monatige Langzeitbehandlungsphase anschloss; nach Abschluss dieser war eine Weiterbehandlung möglich.

Die mediane Behandlungsdauer mit Fosdenopterin in der Studie MCD-202 betrug 17,1 Monate³.

Für die Nutzenbewertung wurde der final verfügbare Datenschnitt vom 16. September 2022 herangezogen. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben.

Zum Vergleich der Interventionsstudien

Die drei Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 unterscheiden sich grundlegend bezüglich Studiendesign, Einschlusskriterien und Dosierung.

Während die Studie MCD-501 eine retrospektive Erhebung war, bei der die vorhandenen Daten aus Patientenakten extrahiert wurden, gab es in den Studien MCD-201 und MCD-202 klare Vorgaben für die Verabreichung der Intervention und eine prospektive Erhebung.

Zum Einschluss in Studie MCD-501 war eine MoCD-Diagnose sowie eine Behandlung mit rcPMP erforderlich. Die Patientinnen und Patienten der Studie MCD-201 mussten zum Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit rcPMP erhalten haben, insgesamt gingen 6 der 10 Personen der Studie MCD-501 in Studie MCD-201 über. Die übrigen 4 Personen wurden als Patientinnen und Patienten der Studie MCD-501 dargestellt. Es wird daher angenommen, dass die Personen der Studie MCD-201 älter waren als die der Studie MCD-501. In der Studie MCD-201 hatten die Patientinnen und Patienten bei der ersten Gabe von Fosdenopterin ein medianes Alter von 51,9 Monaten (min; max: 8; 75). Aufgrund dieses im Vergleich zu MCD-

501 späteren Therapiebeginns kann ein Immortal Time Bias für die Patientinnen und Patienten der Studie MCD-201 nicht ausgeschlossen werden.

An der Studie MCD-202 sollten anfangs nur Neugeborene teilnehmen, allerdings wurden die Einschlusskriterien um Säuglinge und Kleinkinder erweitert, sodass letztendlich 2 Neugeborene und 1 Kleinkind mit später Diagnose in die Studie aufgenommen wurden. Ein Ausschlusskriterium der Studie MCD-202 war der Schweregrad der bestehenden Schädigungen im Gehirn, welches nicht in den Studien MCD-501 und MCD-201 bestand. Ein Vergleich des Schweregrads der Hirnschädigung zu Baseline ist nicht möglich, da keine Daten dazu vorliegen.

Die maximale Dosierung, die in Studie MCD-501 verwendet wurde (0,18 mg/kg KG/Tag), entspricht der Anfangsdosis in Studie MCD-201. Die maximale Dosis in Studie MCD-201 lag bei 0,9 mg/kg KG/Tag. In Studie MCD-202 lag die Anfangsdosis bei 0,55 mg/kg KG/Tag (Frühgeborene: 0,4 mg/kg KG/Tag) und wurde ebenfalls auf 0,9 mg/kg KG/Tag hochtitriert. Somit unterscheiden sich die Dosierungsschemata, die in den Studien eingesetzt wurden.

Weitere Unterschiede zwischen den Studien ergeben sich bei der Erhebung und Operationalisierung von Endpunkten sowie bei der Frequenz der Erhebungen.

Aufgrund dieser Unterschiede wird auf eine gemeinsame Auswertung der drei Studien verzichtet.

Zu den Auswertungen auf Basis der Interventionsstudien: Verletzung des ITT-Prinzips

In die primären Analysen der Interventionsstudien gingen nicht alle in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein: Für die Studie MCD-501 wurden insgesamt 19 Patientinnen und Patienten jeglichen MoCD-Typs identifiziert, wovon 10 mit MoCD-Typ A in die Studie aufgenommen wurden. In die Studie MCD-201 sind 6 dieser 10 Patientinnen und Patienten übergegangen. Insgesamt brachen 2 der 4 nicht in MCD-201 übergegangenen Personen die Studie MCD-501 aufgrund einer schlechten Prognose und eine der 3 Personen die Studie MCD-202 auf ärztliche Empfehlung aufgrund schlechter neurologischer Prognose ab. In den Analysen zum Gesamtüberleben wurden diese Personen zensiert. Eine informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Da in diesen Auswertungen somit nicht alle eingeschlossenen Personen der Interventionsstudien berücksichtigt wurden, ist das Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip nicht erfüllt.

Zum indirekten Vergleich gegenüber einer natürlicher Verlaufskohorte

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zur Wirksamkeit von Fosdenopterin gegenüber „Standard of Care“ auf Basis einer Poolung von individuellen Patientendaten der drei interventionellen Studien (MCD-501, MCD-201 und MCD-202) und einer natürlichen Verlaufskohorte (MCD-502 und MCD-503) vor.

Die Studie MCD-502 ist eine multizentrische Studie mit einem retrospektiven und prospektiven Teil, um den natürlichen Krankheitsverlauf von Personen mit MoCD oder isolierter Sulfitoxidase (SOX)-Defizienz zu erheben. Im retrospektiven Teil der Studie wurden die Daten der Patientinnen und Patienten von Geburt bis zum Studieneinschluss bzw. Tod aus den Krankenakten extrahiert. Zur Aufnahme in die Studie wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Noch lebende Patientinnen und Patienten wurden im prospektiven Teil weiterbeobachtet. Den Auswertungen zur Studie MCD-502 liegen somit retrospektive und prospektive Daten zugrunde.

Insgesamt wurden 37 Patientinnen und Patienten (Full Analysis Set, FAS) mit MoCD Typ A eingeschlossen, die als Vergleichspopulation für den indirekten Vergleich verwendet wurden. 20 Patientinnen und Patienten wurden retrospektiv in die Studie eingeschlossen und waren zum Zeitpunkt der prospektiven Erhebung bereits verstorben. Von den 17 noch lebenden

Patientinnen und Patienten (46 %) wurden 14 (38 %) in die 12-monatige prospektive Datenerhebung eingeschlossen (Prospektives FAS, PFAS). Insgesamt absolvierten 13 Personen (35 %) diese prospektive Nachbeobachtung. Eine Person verstarb vor dem Ende der prospektiven Datenerhebung. Die Studie sollte beendet werden, wenn die letzte Person die letzte Studienvisite im prospektiven Teil absolviert hatte.

Der primäre Endpunkt war das Überleben zu Monat 12 nach Geburt für Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A (FAS, retrospektive und prospektive Erhebung).

Für die prospektive Kohorte wurde das Überleben durch einen jährlichen telefonischen Kontakt bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zur Beendigung der Studie erhoben. Der Studieneinschluss für diese Kohorte erfolgte jedoch nicht prospektiv zur Geburt, sondern zu einem nicht spezifizierten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf. Die mediane Beobachtungsdauer für den prospektiven Teil betrug insgesamt 370 Tage.

In Studie MCD-503 wurden retrospektiv zusätzliche Überlebensdaten von Patientinnen und Patienten aus den Studien MCD-501 und MCD-502 erhoben, die bei Studienende noch lebten. Insgesamt wurden im Rahmen der Studie MCD-503 6 Patientinnen und Patienten nachverfolgt, die zuvor an der Studie MCD-502 teilgenommen hatten. Dass keine lebenden Personen aus der Studie MCD-501 identifiziert werden konnten, kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden, da laut Studienunterlagen der Studie MCD-201 mindestens 6 Personen, die zuvor an Studie MCD-501 teilgenommen hatten, noch am Leben waren. Die Daten der Studie MCD-503 wurden in die Analysen der Studie MCD-502 integriert.

Insgesamt gingen in den indirekten Vergleich die Auswertungen zu 15 Patientinnen und Patienten der Studien MCD-501, -201 und -202 auf Interventionsseite und 37 Patientinnen und Patienten der Studien MCD-502 und -503 auf Vergleichsseite ein.

Die Auswertungen auf Basis des indirekten Vergleiches ohne Brückenkomparator werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung aus den folgenden Gründen nicht herangezogen:

Limitationen hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studienpopulationen

In Hinblick auf krankheitsbezogene Patientencharakteristika ist auf Basis der vorgelegten Informationen nicht sicher von einer hinreichenden Ähnlichkeit der zu vergleichenden Studienpopulationen auszugehen. So wiesen beispielsweise 10 der 15 Patientinnen und Patienten (66,7 %) der Interventionsstudien zu Baseline Anfälle auf, wohingegen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Anfällen in der Vergleichsstudie (MCD-502) 92 % (34 von 37 Personen, ohne eindeutige Angabe des Bezugszeitpunktes) betrug.

Insgesamt kann somit nicht von einer hinreichenden Strukturgleichheit innerhalb der gepoolten Populationen und zwischen den zu vergleichenden Populationen in Hinblick auf wichtige krankheitsbezogene Merkmale ausgegangen werden.

Verletzung des ITT-Prinzips

Überdies liegen weitere methodische Limitation vor. Wie obenstehend erläutert, erfüllt die Auswertungsstrategie zum Gesamtüberleben für die Interventionsstudien des pharmazeutischen Unternehmers nicht das Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip, da in den Analysen nicht alle eingeschlossenen Personen der Interventionsstudien berücksichtigt wurden. Eine informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Dahingegen wurden die Patientinnen und Patienten der natürlichen Verlaufskohorte MCD-502 (und MCD-503) bis zu ihrem Tod bzw. Studienende beobachtet; ein frühzeitiges Ausscheiden aus der Studie aufgrund eines verschlechterten Gesundheitszustands wäre nicht möglich gewesen. Auf der Vergleichsseite liegt für die Studie MCD-502 somit der

Überlebensstatus ohne Zensierungen (außer „lebend“ zum Datenschnitt) zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf vor (ITT-ähnlich).

Immortal Time Bias

Eine weitere Limitation ergibt sich in Hinblick auf die Operationalisierung des Gesamtüberlebens, definiert als Zeitspanne zwischen Geburts- und Sterbedatum oder dem letzten bekannten Lebenddatum:

Auf der Interventionsseite gehen Patientinnen und Patienten der Studien MCD-501 und -201 in die Auswertungen ein, die nach Vorbehandlung mit rcPMP eingeschlossen wurden. In die Studie MCD-202 konnten Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren eingeschlossen werden; eine Patientin bzw. ein Patient dieser Studie war bei Behandlungsbeginn bereits 33,4 Monate alt.

Somit handelt es sich um eine Selektion von Patientinnen und Patienten im gepoolten Interventionsarm, die bis zum jeweiligen Studieneinschluss überlebt haben müssen. Hierdurch wurden potenziell Patientinnen und Patienten, die ein frühes Todesereignis (vor einem möglichen Studieneinschluss) erlitten hatten, im Rahmen der Überlebenszeitanalyse ab Geburt auf Interventionsseite somit nicht erfasst. Auf der Vergleichsseite hingegen war ein Todesereignis zu jedem Zeitpunkt ab Geburt möglich und wurde als solches erfasst.

Dies führt zu einem potenziellen Immortal Time Bias in Hinblick auf das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Geburt. Eine Vergleichbarkeit der jeweiligen Analysen zum Gesamtüberleben ab Geburt ist vor dem Hintergrund der fehlenden Strukturgleichheit der Studienpopulationen somit nicht gegeben.

Überdies konnten keine Beobachtungszeiten für die Interventionsstudien identifiziert werden, was die Vergleichbarkeit der Analysen ebenfalls deutlich einschränkt.

Confounder

Des Weiteren wurde keine systematische Recherche nach relevanten Faktoren im Rahmen der Identifikation von Confoundern für den indirekten Vergleich durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer führt lediglich eine Adjustierung anhand eines Matchings auf Basis des Genotyps (MOCS1-Gen) als einzige Merkmalsausprägung durch. Das Matching für diese Merkmalsausprägung konnte für 9 von 15 Personen (60 %) aus den Interventionsstudien durchgeführt werden. Darüber hinaus verbleiben Unsicherheiten in Bezug auf die klinische Relevanz des gewählten Matching-Faktors.

In der Gesamtschau weisen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen auf Basis des indirekten Vergleiches methodische Limitationen auf, insbesondere in Bezug auf die Ähnlichkeit der Vergleichspopulationen, die Verletzung des ITT-Prinzips, einen möglichen Immortal Time Bias und auf die Confounder-Identifizierung.

Die Auswertungen auf Basis des indirekten Vergleiches von Fosdenopterin gegenüber dem natürlichen Verlauf werden vor diesem Hintergrund vorliegend nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Ergebnisse der Studien MCD-501, -201 und -202

Mortalität

In den drei Studien wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

Hinsichtlich der Auswertungen zum Gesamtüberleben ist insgesamt zu beachten, dass in den Studien MCD-201 und MCD-202 kein Überlebens-Follow-Up erfolgt ist. Das Sicherheits-Follow-Up erfolgte in der Studie MCD-201 innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsabbruch und in Studie MCD-202 innerhalb von 28 Tagen. Insbesondere in Bezug auf die Studie MCD-201 ist ein Immortal Time Bias nicht auszuschließen, da in diese nur Patientinnen und

Patienten eingeschlossen wurden, die eine Vorbehandlung mit rcPMP erhalten und in diesem Zeitraum keinen Todesfall erlitten hatten.

In der Studie MCD-501 (bewertungsrelevante Teilpopulation N = 4) lag die mediane Behandlungszeit von rcPMP bei 17,5 Tagen (min; max: 6; 451). Es traten 2 Todesfälle auf. Die anderen 2 Patientinnen bzw. Patienten sind aufgrund einer schlechten Prognose vorzeitig aus der Studie ausgeschieden. Es ist unklar, ob diese Personen noch leben.

In der Studie MCD-201 (N = 8) lag die mediane Behandlungszeit von Fosdenopterin zum vorliegenden Datenschnitt vom 16. September 2022 bei 86,0 Monaten (min; max: 29,3; 94,7). Es wurden keine Todesfälle verzeichnet. Von den Patientinnen und Patienten der Studie MCD-201 ist eine Patientin bzw. ein Patient vorzeitig aus der Studie ausgeschieden, da Fosdenopterin im Handel erhältlich war.

In der Studie MCD-202 (N = 3) lag die mediane Behandlungszeit von Fosdenopterin zum vorliegenden Datenschnitt vom 16. September 2022 bei 17,1 Monaten (min; max: 0,3; 72,2). Es wurden bis dahin keine Todesfälle verzeichnet. Eine Patientin bzw. ein Patient ist nach 9 Tagen nach ärztlichem Ermessen aufgrund schlechter neurologischer Prognose aus der Studie ausgeschieden. Ob diese Person noch lebt, kann den Angaben aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungsdauer nicht entnommen werden.

Auf Basis der einarmigen Daten zur Mortalität kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Fosdenopterin getroffen werden.

Morbidität

Im Dossier wurden für die Wirksamkeitsendpunkte aller drei Studien die Ergebnisse der letzten Beurteilung dargestellt. Die Darstellung der Ergebnisse der letzten Beurteilung wird kritisch gesehen. Da die letzten Erhebungen bei den Patientinnen und Patienten vermutlich zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattgefunden haben, werden die Ergebnisse von kürzeren Beobachtungsdauern mit denen von längeren zusammengefasst. Somit ist unklar, auf welchen Zeitpunkt sich das Ergebnis bezieht und ob es einen kurz- oder langfristigen Effekt darstellt. Daher werden in Abweichung zum Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers vorliegend die deskriptiven Ergebnisse der einzelnen Studien zu Monat 12 bzw. 48 herangezogen.

Nahrungsaufnahme

Im Dossier wurde der Endpunkt als dichotome Variable mit den Kategorien „oral“ bzw. „nicht-oral“ dargestellt. Dabei wurden Auswertungen zur Nahrungsaufnahme bei der letzten Beurteilung sowie zur Zeit bis zur dauerhaften nicht-oralen Ernährung vorgelegt.

In der Studie MCD-501 gab es keine a priori definierten Erhebungszeitpunkte, sondern es wurden die verfügbaren Daten aus den Patientenakten extrahiert. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Erhebungen zum selben Zeitpunkt wie in den klinischen Studien MCD-201 und MCD-202 stattfanden. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte und den unterschiedlich langen Zeitabständen zwischen den Erhebungen wird eine Ereigniszeitanalyse als nicht geeignet erachtet.

Vorliegend werden daher die Auswertungen zur Nahrungsaufnahme zu Monat 12 und 48 herangezogen.

Für die Studie MCD-501 liegen keine entsprechenden Ergebnisse vor. In der Studie MCD-201 konnten 5 Patientinnen und Patienten zu Baseline die Nahrung oral aufnehmen, bei 3 Patientinnen und Patienten war eine nicht-orale Nahrungsaufnahme erforderlich. Auch zu Monat 12 erfolgte die Nahrungsaufnahme bei 5 Patientinnen und Patienten oral und bei 3 nicht-oral. Zu Monat 48 nahmen 4 Patientinnen und Patienten die Nahrung oral zu sich, 3 nicht-oral und für eine Patientin bzw. einen Patienten lagen keine Daten vor. In der Studie MCD-202 nahmen zu Baseline 2 Patientinnen und Patienten die Nahrung oral zu sich und eine

Patientin bzw. ein Patient nicht-oral. Zu Monat 12 nahmen weiterhin 2 Patientinnen und Patienten die Nahrung oral zu sich zu und für eine Patientin bzw. einen Patienten lagen keine Ergebnisse vor.

Motorische Funktionsfähigkeit mittels Gross Motor Function Classification System – Expanded and Revised version (GMFCS-E&R)

Der GMFCS-E&R ist ein Instrument zur Erfassung der grobmotorischen Funktionen von Kindern mit Zerebralparese auf der Grundlage ihrer selbst initiierten Bewegung.

Es liegen keine Ergebnisse zum GMFCS-R&R für die Studie MCD-501 vor. Die Rücklaufquote für die Studie MCD-501 war zu Baseline und den weiteren Erhebungszeitpunkten < 70 %. In der Studie MCD-202 wurde der GMFCS-E&R erst ab einem Alter von 12 Monaten erhoben, eine Baseline-Erhebung war nicht vorgesehen. Daher werden die Ergebnisse der Studie MCD-202 vorliegend nicht herangezogen.

In der Studie MCD-201 hatten zu Baseline 3 Patientinnen bzw. Patienten im GMFCS-E&R das Level I (ohne Einschränkungen) und 3 Patientinnen bzw. Patienten das Level V (starke Einschränkungen); die Angaben von 2 Patientinnen bzw. Patienten fehlten. Zu Monat 48 hatten 3 Patientinnen bzw. Patienten das Level I und 4 Patientinnen bzw. Patienten das Level V, zu einer Patientin bzw. einem Patienten lagen keine Daten vor.

Körpergröße und -gewicht

Anthropometrische Parameter werden insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

Für die Studien MCD-501 bzw. MCD-202 liegen keine (MCD-501) bzw. keine geeigneten (MCD-202) Auswertungen zur den Wachstumsparametern vor. In der Studie MCD-201 lag der z-Score zur Körpergröße im Durchschnitt bei -0,51 zu Baseline und bei -0,73 zu Monat 48. Der durchschnittliche z-Score zum Körpergewicht betrug 0,06 zu Baseline und -0,24 zu Monat 48.

Frühkindliche Entwicklungsfunktionen mittels Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley III) und Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)

Der Bayley III ist eine standardisierte, normenbezogene Beurteilung von Entwicklungsfunktionen bei Säuglingen und Kleinkindern bis zum Alter von 42 Monaten. Der Endpunkt wird als patientenrelevant erachtet.

Allerdings liegen keine Ergebnisse für die bewertungsrelevante Teilpopulation (N = 4) der Studie MCD-501 vor. Für die Studie MCD-201 war der Rücklauf zu gering und in die Studie MCD-202 wurde die Bayley III erst ab Tag 28 erhoben. Aufgrund der fehlenden Baseline-Erhebungen ist es nicht möglich, Veränderungen im Zeitverlauf darzustellen. Bezüglich der Auswertungen zum WPPSI ist ebenfalls der Rücklauf zu gering. In der Gesamtschau können die Auswertungen zur Bayley III und zum WPPSI vorliegend nicht herangezogen werden.

Sitzen ohne Unterstützung

Die Fähigkeit, ohne Unterstützung zu sitzen, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als patientenrelevant erachtet.

Allerdings sind die im Dossier vorgelegten Auswertungen aufgrund des geringen Rücklaufs für die vorliegende Nutzenbewertung nicht heranziehbar.

Anfälle

Epileptische Anfälle werden im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als patientenrelevant erachtet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu epileptischen Anfällen, u.a. auf Basis von durch Eltern auszufüllenden Anfallstagebüchern sowie von Elektroenzephalographie (EEG)-Befunden, vor. Die Patientinnen und Patienten wurden nach Anfallshistorie („nicht vorhanden“, „verschwunden“, „kontrolliert“, „vorhanden“) kategorisiert.

Die Studien weisen Unterschiede in den Erhebungen der Anfälle auf. Es bleibt insgesamt unklar, welche Erhebungsmethoden (EEG, Anfallstagebuch) der Kategorisierung und den Auswertungen zugrunde liegen.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Limitationen in Bezug auf die Operationalisierung wird der Endpunkt Anfälle vorliegend nicht herangezogen.

Neurologische Untersuchungen

In den Studien wurden spontane Bewegungen, der Muskeltonus (Rumpf und Extremitäten), tiefe Sehnenreflexe und primitive Reflexe erhoben. Dabei liegen keine Informationen dazu vor, wie die neurologischen Untersuchungen in den Studien durchgeführt wurden, welche Personen für die Durchführung verantwortlich waren und welche Hilfsmittel dabei zum Einsatz kamen. Eine Anleitung zum Testen und Bewerten der Bewegungen, Reflexe und des Tonus lag nicht vor. Daher ist die Vergleichbarkeit der Untersuchungsdurchführung und -bewertung insgesamt unklar.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Limitationen in Bezug auf die Operationalisierung wird der Endpunkt Neurologische Untersuchung vorliegend nicht herangezogen.

Biomarker und Neuroimaging

Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu Laborparametern sowie zu bildgebenden Untersuchungsverfahren werden als nicht patientenrelevant erachtet.

Insgesamt kann auf Basis der einarmigen Daten zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Fosdenopterin getroffen werden.

Lebensqualität

Es liegen keine Ergebnisse zur Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Für die bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie MCD-501 (N = 4) liegen keine Auswertungen vor.

In der Studie MCD-201 wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse (UE) erfasst, die ab der ersten Einnahme von Fosdenopterin innerhalb von 7 Tagen nach Abbruch der Studie auftraten, in Studie MCD-202 alle UE, die ab der ersten Einnahme von Fosdenopterin bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten.

Für beide Studien liegen keine Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Sicherheitsdaten teilweise auch Wirksamkeitsaspekte abbilden. Zur Bewertung des Schweregrads wurden studieneigene Kriterien festgelegt.

Die mediane Behandlungsdauer der Studie MCD-201 betrug 86 Monate (min; max: 29,3; 94,7). Bis zum vorliegenden Datenschnitt vom 16. September 2022 waren bei allen 8 Patientinnen und Patienten UE aufgetreten. Von diesen wiesen 5 ein schweres UE und 7 ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE ereigneten sich nicht.

Die mediane Behandlungsdauer der Studie MCD-202 betrug 17,1 Monate (min; max: 0,3; 72,2). Bis zum vorliegenden Datenschnitt vom 16. September 2022 waren bei allen 3 Patientinnen und Patienten schwere UE und SUE aufgetreten. Therapieabbrüche aufgrund von UE ereigneten sich nicht.

Auf Basis der einarmigen Daten zur Sicherheit kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Fosdenopterin getroffen werden.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung von Fosdenopterin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A liegen Auswertungen der einarmigen Studien MCD-501, -201 und 202 zugrunde.

Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns lassen sich keine vergleichenden Aussagen treffen. Zusammenfassend ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fosdenopterin auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Fosdenopterin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen einarmige Daten zugrunde. Das Verzerrungspotenzial wird vor dem Hintergrund des fehlenden Vergleiches auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus weist die für die Nutzenbewertung vorgelegte Datengrundlage methodische Limitationen auf.

Die Aussagekraft der Nachweise wird zusammenfassend als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Vorliegend handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Fosdenopterin. Das Arzneimittel Nulibry wurde als Orphan Drug zugelassen. Das vorliegend bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Nulibry wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A.“

Der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse der einarmigen Studien MCD-501, -201 und -202 zugrunde. Aufgrund des einarmigen Designs der Studien lassen sich auf Basis der vorgelegten Ergebnisse keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Fosdenopterin ableiten. Darüber hinaus weisen die Studien methodische Einschränkungen auf.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zudem einen indirekten Vergleich von Fosdenopterin gegenüber einer natürlichen Verlaufskohorte ohne Brückenkompator vor. Dieser wird aufgrund methodischer Limitationen, insbesondere in Bezug auf die Ähnlichkeit der Vergleichspopulationen, die Verletzung des ITT-Prinzips, einen möglichen Immortal Time Bias und auf die Confounder-Identifizierung, nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Fosdenopterin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-

Mangel (MoCD) Typ A festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Angaben zugrunde gelegt. Diese basieren auf einer Schätzung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit MoCD Typ A bei Lebendgeborenen. Ein GKV-Anteil wird nicht berücksichtigt.

Durch das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers finden Patientinnen und Patienten, die bereits vor dem Betrachtungsjahr mit MoCD Typ A erkrankt sind und im Betrachtungsjahr noch leben, keine Berücksichtigung im Rahmen der Schätzung.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet und stellen tendenziell eine Unterschätzung dar.

2.3 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.

Wenn dies ärztlicherseits als angemessen erachtet wird, kann Fosdenopterin gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation auch zu Hause von der Betreuungsperson der Patientin bzw. des Patienten verabreicht werden.

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fosdenopterin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ bzw. des „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁵ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht Kind < 1 Jahr: 7,6 kg; Erwachsener: 77,7 kg).

4 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

5 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fosdenopterin	6,8 mg (= 0,9 mg/kg KG)	6,8 mg	9,5 mg	365,0	365 x 9,5 mg
Fosdenopterin	69,9 mg (= 0,9 mg/kg KG)	69,9 mg	8 x 9,5 mg	365,0	2 920 x 9,5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fosdenopterin	1 PIJ	1 811,11 €	1,77 €	235,06 €	1 574,28 €
Abkürzungen: PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Tab: 15. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

berücksichtigt.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

Referenzen:

Fachinformation zu Fosdenopterin (Nulibry); NULIBRY 9,5 mg; Stand: Juli 2024

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Nulibry handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

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 zur Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmern 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.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 11. März 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fosdenopterin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Juni 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juli 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Juli 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 15. August 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. September 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Juli 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. August 2025 19. August 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. September 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken