

Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	31
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung.....	32
2.1	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	40
5.1	Stellungnahme von Sentynl Therapeutics.....	40
5.2	Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	66
5.3	Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V und der Gesellschaft für angeborenen Stoffwechselstörungen (GfAS) e.v.....	70

D.	Anlagen	74
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	74

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 übergingen. 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 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

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.

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).

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.

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothekenabgabe- preis)	Rabatt \$ 130 SGB V	Rabatt \$ 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener 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

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):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 31.10.2025 B2

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

B. Endpunktkategorie	C. Effektrichtung/ D. Verzerrungspotential	E. Zusammenfassung
F. Mortalität	G. n. b.	H. Die Daten sind nicht bewertbar.
I. Morbidität	J. n. b.	K. Die Daten sind nicht bewertbar.

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.

L. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	M. ∅	N. Es liegen keine Daten vor.
O. Nebenwirkungen	P. n. b.	Q. Die Daten sind nicht bewertbar.
R. Erläuterungen: S. ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit T. ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit U. ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit V. ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit W. ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied X. ∅: Es liegen keine Daten vor. Y. 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

Z. Endpunkt	AA. Fosdenopterin		
	BB. MCD-501 CC. N = 4	DD. MCD-201 EE. N = 8	FF. MCD-202 GG. N = 3
- Gesamtüberleben ^a			
HH. Mediane Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben, Monate (min; max)	- k. A. ^b	- k. A. ^b	- k. A. ^b
II. Todesfälle, n (%)	- 2 (50,0)	- 0	- 0
JJ. Zensurierungen, n (%)	KK. 2 (50,0)	LL. 8 (100)	MM. 3 (100)
NN. lebend beim letzten Kontakt	OO. 2 (50,0)	PP. k.A. ^c	QQ. k.A. ^c
RR. lebend beim Datenschnitt	SS. 0	TT. k.A. ^c	UU. k.A. ^c
VV. 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)

I. 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						
- Baseline 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)
- Monat 12 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)
- Monat 48 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						
- Baseline 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.
- Monat 48 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 Knochenkrankungen	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 $\geq 10\%$)			
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 16.09.2022 vor. Aus den Angaben zur Patientendisposition geht hervor, dass in den Studien MCD-201 bzw. -202 jeweils eine Person die Studie vorzeitig verlassen hat, Fosdenopterin im Handel erhältlich war (MCD-201) bzw. aufgrund einer ärztlichen Entscheidung verlassen (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-Taxe: 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 Unternehmern. 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 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 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 Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 31.10.2025 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicherteil?year=2025&edition=BAnz+AT+31.10.2025>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 Halbsatz 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. März 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Fosdenopterin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 16. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 15. August 2025 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fosdenopterin (Molybdän-Cofaktor-Mangel Typ A) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fosdenopterin (Molybdän-Cofaktor-Mangel Typ A)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fosdenopterin
- **Handelsname:** Nulibry
- **Therapeutisches Gebiet:** Molybdän-Cofaktor-Mangel (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sentyln Therapeutics
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-15-D-1100

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.07.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 436,02 kB)

Modul 2

(PDF 256,13 kB)

Modul 3

(PDF 1,18 MB)

Modul 4

(PDF 4,92 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.06.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,22 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 239,82 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 243,92 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.07.2025
 - Mündliche Anhörung: 28.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.07.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.07.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fosdenopterin - 2025-03-15-D-1100*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 28.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.07.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. Juli 2025 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fosdenopterin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sentynl Therapeutics, Inc.	07.07.2025
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.07.2025
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V. und Gesellschaft für angeborenen Stoffwechselstörungen (GfAS) e.v.	14.07.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sentynl Therapeutics, Inc.						
Hr. Castor	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr Dr. Squires	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Hr. Prof. Dr. Schwarz	ja	ja	nein	ja	nein	ja
Fr. Dr. Neugebauer	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V. und Gesellschaft für angeborenen Stoffwechselstörungen (GfAS) e.v.						
Hr. Prof. Dr. Opladen	nein	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme von Sentynl Therapeutics

Datum	07.07.2025
Stellungnahme zu	Fosdenopterin/Nulibry
Stellungnahme von	Sentynl Therapeutics, Inc.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Allgemeiner Hinweis	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
Zusammenfassung des Standpunkts Der Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A ist eine extrem seltene, autosomal-rezessive, unerbittliche neurodegenerative Erkrankung mit einer erschütternden frühen Sterblichkeitsrate. Die weltweite Inzidenz liegt bei etwa 1 von 200.000 bis 500.000 Lebendgeburten. Unter Berücksichtigung der Schätzungen von 677.117 Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2024 (1) könnte Deutschland je nach tatsächlicher Inzidenzrate mit 1 bis 3 MoCD-Geburten vom Typ A pro Jahr rechnen (2, 3). MoCD Typ A tritt typischerweise innerhalb der ersten Lebensstunden bis zu den ersten Lebenstagen auf und ist mit einer schnellen, irreversiblen Neurodegeneration und einem großen vorzeitigen Tod verbunden. In einer retrospektiven Studie zum natürlichen Verlauf von 41 unbehandelten Patienten betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 75 %, mit einem medianen Überleben von 4,23 Jahren und einem medianen Sterbealter von 2,4 Jahren (4). Fosdenopterin bietet eine zielgerichtete, krankheitsmodifizierende Therapie, die den zugrunde liegenden biochemischen Defekt bei MoCD Typ A adressiert. Sein Wirkmechanismus, die Wiederherstellung der Biosynthese des Molybdän-Cofaktors und die Reaktivierung der Sulfitoxidase, wurde durch ein verbessertes Überleben, die Normalisierung von Biomarkern und verbesserte Entwicklungsergebnisse nachgewiesen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass Fosdenopterin mit einer transformativen Verbesserung des Gesamtüberlebens verbunden	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Allgemeiner Hinweis	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
ist: Säuglinge, die sonst nicht über das erste Jahr hinaus überleben würden, leben nun bis ins Kindesalter und darüber hinaus mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen der kognitiven und motorischen Funktionen (5). Insbesondere zeigten mit Fosdenopterin behandelte Patienten ein statistisch signifikant verlängertes Überleben im Vergleich zu unbehandelten Patienten, sowie Genotyp-Matching-Kontrollen, bei denen das Sterberisiko bei den unbehandelten Patienten 5,1-mal höher war (Cox-proportionale Gefahren 5,1; 95% CI 1,32-19,36; $p = 0,01$). Vor der Entwicklung von Fosdenopterin war die Standardtherapie für MoCD Typ A rein unterstützend (5). Sentyln erkennt voll und ganz an, dass der G-BA innerhalb eines strengen und strukturierten Rahmens für die Nutzenbewertung arbeiten muss. Wir fordern die Gutachter jedoch respektvoll auf, mehrere Schlussfolgerungen unter Berücksichtigung der einzigartigen Einschränkungen und wissenschaftlichen Realitäten der Forschung zu extrem seltenen Krankheiten zu überdenken: • Studiendesign: Die Entwicklung von Fosdenopterin wurde von dem ethischen Imperativ geleitet, Säuglinge mit einer tödlichen, nicht behandelbaren Krankheit nicht einem Placebo auszusetzen. MoCD Typ A ist eine verheerende, extrem seltene Erkrankung mit Beginn in den ersten Lebenstagen und einer hohen frühen Sterblichkeitsrate. In diesem Zusammenhang war eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit einem Placebo-Arm ethisch nicht vertretbar. Der Einsatz eines naturkundlichen	

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Allgemeiner Hinweis	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
Vergleichsrechners war nicht nur wissenschaftlich gerechtfertigt, sondern auch ethisch notwendig. • Indirekter Vergleich: Während das formale Matching durch die Stichprobengröße begrenzt war, war der Vergleich von prospektiv zu prospektiv vorgegeben und methodisch fundiert. Es liefert aussagekräftige Beweise für den Behandlungseffekt in einer Population, in der RCTs nicht durchführbar sind. • Endpunktvalidität: Biomarker, Entwicklungsbewertungen und Überleben sind klinisch relevant und wurden mit Strenge umgesetzt. Ihr Ausschluss aus der Nutzenbewertung birgt die Gefahr, dass signifikante Verbesserungen der Patientenergebnisse übersehen werden. Wir fordern den G-BA noch einmal auf, den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit und die kontextspezifische Auslegung von Beweismitteln anzuwenden. Sentyln setzt sich weiterhin für Transparenz und wissenschaftliche Integrität ein und begrüßt den weiteren Dialog, um sicherzustellen, dass die Nutzenbewertung den vollen Umfang der für Fosdenopterin verfügbaren Evidenz widerspiegelt. Wir sind der Ansicht, dass eine erneute Prüfung dieser Punkte gerechtfertigt ist, um den therapeutischen Wert von Fosdenopterin für Patienten mit MoCD Typ A angemessen anzuerkennen.	

Stellungnahme zu bestimmten Aspekten

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
Seite 55	Aussage: <i>Insgesamt bestehen umfangreiche Mängel in Bezug auf das Design und die Vergleichbarkeit der Vergleichspopulation, die Identifizierung von Störfaktoren (u.a. das Fehlen einer systematischen Suche nach relevanten Faktoren), den Zeitpunkt Null des Beobachtungsbeginns und die statistischen Methoden (Positivität). Daher wird der indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</i> Wir weisen respektvoll darauf hin, dass die Verwendung eines naturkundlichen Vergleichspräparats angesichts der äußerst seltenen und lebensbedrohlichen Natur von MoCD Typ A sowohl wissenschaftlich gerechtfertigt als auch ethisch notwendig war. Weitere Begründungen finden Sie im Folgenden: MoCD Typ A ist eine ultraseltene, autosomal-rezessive, neurodegenerative Erkrankung mit einer weltweiten Inzidenz von etwa 1 von 200.000 bis 500.000 Lebendgeburten (2). Sie tritt typischerweise innerhalb der ersten Lebensstunden bis -tage auf und ist mit einer schnellen Neurodegeneration und einer frühen Mortalität verbunden. In einer retrospektiven Studie zum natürlichen Verlauf von 41 unbehandelten Patienten betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 75 %, mit einem medianen Überleben von 4,23 Jahren und einem medianen Sterbealter von 2,4 Jahren (4). Angesichts der kritischen Schwere und des schnellen Fortschreitens der Erkrankung wurde eine placebokontrollierte Studie als unethisch eingestuft, da	Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator 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. 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

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite	Begründung und Änderungsvorschlag	Ergebnis nach der Untersuchung						
Linie	<i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigefügt werden.</i>	(wird vom G-BA ergänzt)						
	das Zurückhalten einer potenziell lebensrettenden Behandlung nicht akzeptabel wäre (6). • Daher wurde im Rahmen des Entwicklungsprogramms eine Naturverlaufsstudie (MCD-502) als Vergleichsgruppe verwendet, die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als optimales Studiendesign unter diesen Umständen anerkannt wird. Die MCD-502-Studie wurde speziell entwickelt, um den natürlichen Verlauf von genetisch bestätigtem MoCD, einschließlich Typ A, zu charakterisieren (7). Sie umfasste sowohl retrospektive als auch prospektive Komponenten, um das gesamte Spektrum des unbehandelten Krankheitsverlaufs zu erfassen. Dieser Ansatz steht im Einklang mit den EMA-Leitlinien zu klinischen Studien in kleinen Populationen (2007) und wird durch regulatorische Präzedenzfälle gestützt (8). Der prospektive Teil der Studie zum natürlichen Verlauf sammelte Informationen unter Verwendung der gleichen Studienendpunkte und der gleichen Kadenz der Bewertungen wie die beiden prospektiven interventionellen Studien (MCD-201 und MCD-202(9, 10)). Wichtig ist, dass im Rahmen des statistischen Analyseplans ein separater Analysesatz von prospektiven zu prospektiven Daten durchgeführt wurde, der mit der Primäranalyse übereinstimmte. Um die Transparenz zu erhöhen, beachten Sie bitte die folgenden Daten für die Annahmeschluss- und Abschlussberichte (CSR): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studieren</th><th>Letzter Patient abgeschlossen</th><th>Letztes CSR-Datum</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCD-201</td><td>13. September 2022</td><td>24. Mai 2023</td></tr> </tbody> </table>	Studieren	Letzter Patient abgeschlossen	Letztes CSR-Datum	MCD-201	13. September 2022	24. Mai 2023	vor diesem Hintergrund vorliegend nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.
Studieren	Letzter Patient abgeschlossen	Letztes CSR-Datum						
MCD-201	13. September 2022	24. Mai 2023						

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	MCD-202	03. August 2022	11. April 2023	
	MCD-501	13. September 2022 (Patienten wurden in die Studie MCD-201 aufgenommen)	17. Januar 2020	
	MCD-502	11. Dezember 2015	17. Januar 2020	
	NDA-Datenbanksperr (DBL)	4. Juli 2019	-	
	NDA-Sicherheitsupdate	23. März 2020	-	
	Zulassungsantrag (MAA) DBL (ISS/Integrated Summary of Efficacy (ISE))	31. Oktober 2020	Nicht zutreffend.	
	Aktualisierung der MAA	31. Oktober 2021	-	
	Vorgeschlagene Änderung: Angesichts der extrem seltenen Natur von MoCD Typ A und Fosdenopterin, die die Krankheit modifizieren und überlebensfördern, gab es ethische Zwänge, die die Durchführung placebokontrollierter Studien verhinderten. Wir bitten den G-BA daher höflichst, den Ausschluss von MCD-502 als valide Vergleichsgröße in der Nutzenbewertung zu überdenken.			
Seite 20	Aussage: <i>Die Biomarker s-Sulfocystein (SSC), Harnsäure und Xanthin stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Das Unternehmen hat keine geeigneten Studien vorgelegt, um die Biomarker als Surrogat für ein patientenrelevantes Outcome zu validieren. Daher wurden die Biomarker als nicht patientenrelevant bewertet und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwendet.</i> Begründung: Der Einschätzung, dass die analysierten Biomarker nicht patientenrelevant sind, widersprechen wir respektvoll. Diese Biomarker sind			Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	mechanistisch und klinisch mit der Pathophysiologie von MoCD Typ A verknüpft und wurden in der Vergangenheit zur Diagnosestellung und zur Überwachung des Krankheitsverlaufs verwendet. • Vor der Identifizierung der genetischen Basis von MoCD waren biochemische Marker wie SSC, Xanthin und Harnsäure essentiell für die Diagnose. SSC ist ein direkter Marker für die Akkumulation neurotoxischer Sulfite, die der bei MoCD Typ A beobachteten Neurodegeneration zugrunde liegt. Dieser Mechanismus ist in der Literatur gut charakterisiert, einschließlich der Rolle der NMDA-Rezeptor-vermittelten Exzitotoxizität (11). • Fosdenopterin (rekombinantes zyklisches Pyranopterinmonophosphat [rcPMP]) wirkt, indem es die Biosynthese des Molybdän-Cofaktors (MoCo) wiederherstellt, wodurch die Sulfitoxidase reaktiviert und die Ansammlung toxischer Sulfite reduziert wird. Im Entwicklungsprogramm für Fosdenopterin führte die Behandlung zu einer raschen und anhaltenden Verringerung des SSC und anderer Biomarker, was mit seinem Wirkmechanismus vereinbar ist (2). Diese Reduzierungen wurden sowohl in retrospektiven als auch in prospektiven Kohorten beobachtet. • Patienten, die in den Studien MCD-201 und MCD-202 mit Fosdenopterin/rcPMP behandelt wurden, zeigten nicht nur niedrigere SSC-Spiegel, sondern auch verbesserte klinische Ergebnisse im Vergleich zur unbehandelten Kohorte des natürlichen Verlaufs (MCD-502) (7, 9, 10). Dazu gehörten: eine erhöhte Wahrscheinlichkeit,	

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	Entwicklungsmeilensteine wie selbstständiges Sitzen, Gehen und orales Füttern zu erreichen, und ein verbessertes Überleben, insbesondere bei Patienten, die innerhalb der ersten 14 Lebenstage behandelt wurden (12). • Eine Subgruppenanalyse in der ISE zeigte, dass Patienten, die zwischen dem 1. und 14. Tag behandelt wurden, bessere Entwicklungsergebnisse aufwiesen als Patienten, die später behandelt wurden, was die klinische Relevanz einer frühen Biomarker-Normalisierung weiter untermauert (12). Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten höflich darum, den Ausschluss dieser Biomarker aus der Nutzenbewertung zu überdenken, da zusätzliche Nachweise für einen klinisch bedeutsamen Zusammenhang erbracht werden.	
Seite 22	Aussage: <i>In allen Studien ist unklar, wer den Test durchgeführt hat, ob diese Person vorher geschult wurde und zu welchem Zeitpunkt der Test während des Besuchs durchgeführt wurde. Zudem fehlen Informationen darüber, welche Version verwendet wurde, wenn ein Kind die Altersgruppe wechselte. In der Studie MCD-202 sollte die erste Befragung erst nach 12 Monaten stattfinden; Eine Basiserhebung war nicht geplant. Dies ist verständlich, da zunächst nur Neugeborene in die MCD-202-Studie eingeschlossen werden sollten und die Werte nicht für Neugeborene geeignet sind. Aufgrund des Fehlens von Basiserhebungen ist es jedoch nicht möglich, Veränderungen im Zeitverlauf aufzuzeigen. Daher wird der Endpunkt für die Studie MCD-202 nicht für die Nutzenbewertung verwendet.</i>	

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	Erläuterung: Wir begrüßen die Anerkennung, dass GMFCS-E&R ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Wir möchten die Operationalisierung und Verwaltung dieses Assessments studienübergreifend verdeutlichen: • Die GMFCS-E&R und Bayley-III wurden von qualifizierten, geschulten Fachkräften an jedem Studienzentrum verabreicht. • Alle Entwicklungsbewertungen, einschließlich der Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III), der Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) und des Gross Motor Function Classification System-Expanded and Revised (GMFCS-E&R), wurden von geschulten, qualifizierten Fachkräften an jedem Studienort durchgeführt. Die Gutachterinnen und Gutachter erhielten eine studienspezifische Schulung und wurden in den standardisierten Umgang mit diesen Instrumenten eingewiesen, wie in den CSRs und der MAA-Einreichung dokumentiert. • Alle Patienten mit frühem Beginn wurden im Säuglingsalter (Lebensalter 1–69) behandelt, wobei die Mehrzahl (11/14) in der Neugeborenenperiode behandelt wurde. Daher war eine GMFCS-E&R-Bewertung zu Studienbeginn aufgrund des Alters und des klinischen Zustands der Teilnehmer bei der Aufnahme nicht durchführbar. • Der GMFCS-E&R wurde verwendet, um die grobmotorische Funktion bei Nachsorgeuntersuchungen zu beurteilen. Die Analyse verglich den Anteil der Kinder, die Level I (keine Einschränkungen) erreichten, mit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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-E&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 im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung 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.

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	allen anderen Levels, sowohl innerhalb der behandelten Kohorte als auch relativ zur Kohorte mit natürlichem Verlauf. • Diese Analyse wurde sowohl für das Full Analysis Set (FAS) als auch für das Prospective Full Analysis Set (PFAS) durchgeführt und war in der MAA-Einreichung enthalten. • Obwohl keine Baseline-Bewertung verfügbar war, bleibt der GMFCS-E&R ein gültiger und interpretierbarer Endpunkt für den Querschnittsvergleich des funktionellen Status bei der Nachbeobachtung. Da Bayley-III und WPPSI die Entwicklungsleistung im Verhältnis zum chronologischen Alter eines Kindes messen, sind Ausgangswerte (vor der Behandlung) für die Interpretation der Ergebnisse nicht erforderlich. Jede Punktzahl spiegelt von Natur aus den Entwicklungsstand des Kindes im Vergleich zu altersgerechten Normen wider. Diese Methodik steht im Einklang mit den Standardpraktiken in der pädiatrischen Neurologie und in klinischen Studien zu seltenen Krankheiten, bei denen routinemäßig altersstandardisierte Entwicklungsbewertungen verwendet werden. Änderungsvorschlag: Klarstellung der im Bericht enthaltenen Informationen.	
Seite 23	Aussage: <i>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist unklar, warum die "Social-Emotional Scale" und die "Adaptive Behaviour Scale" der Bayley-III nicht verwendet wurden und warum die "Language Scale" nur von englischsprachigen Kindern erhoben wurde. Die Ansprechrate in der Studie MCD-201 war zu niedrig. Daher werden keine Ergebnisse präsentiert. In der Studie MCD-202 wurde Bayley-III erst ab Tag 28</i>	

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	<i>aufgezeichnet. Aufgrund des Mangels an Basisdaten ist es nicht möglich, Veränderungen im Zeitverlauf darzustellen. Daher wird das Ergebnis der Studie MCD-202 nicht für die Nutzenbewertung verwendet.</i> Erläuterung: Wir begrüßen die Gelegenheit, die Methodik und die Begründung für die Entwicklungsbewertungen, die im Rahmen des Fosdenopterin-Entwicklungsprogramms verwendet werden, zu klären. Diese Bewertungen wurden in Übereinstimmung mit internationalen Standards durchgeführt und nach ihrer klinischen Relevanz, Durchführbarkeit und Validität im Kontext einer ultraseltenen, früh einsetzenden neurodegenerativen Erkrankung ausgewählt. • Alle Entwicklungsbewertungen, einschließlich der Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III), des WPPSI und des Gross Motor Function Classification System-Expanded and Revised (GMFCS-E&R), wurden von geschulten, qualifizierten Fachkräften an jedem Studienzentrum durchgeführt. Die Gutachterinnen und Gutachter erhielten eine studienspezifische Schulung und wurden in den standardisierten Umgang mit diesen Instrumenten eingewiesen, wie in den CSRs und der MAA-Einreichung dokumentiert. • Der Bayley-III wurde nur in englischer Sprache durchgeführt, da er offiziell in englischer Sprache validiert ist. In internationalen Umgebungen wurden die Bewertungen von zweisprachigen Prüfern oder mit Unterstützung von Dolmetschern durchgeführt, in Übereinstimmung mit der veröffentlichten Praxis (13). Die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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.

Stellungnehmer: Sentynl Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	Sprachskala wurde auf englische Muttersprachler beschränkt, um die Validität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. • Die kognitiven, motorischen und sprachlichen Skalen des Bayley-III wurden ausgewählt, weil sie direkt von ausgebildeten Fachkräften durchgeführt werden und objektive, standardisierte Messungen der Entwicklungsfunktion liefern. Die Skalen für sozial-emotionales und adaptives Verhalten wurden ausgeschlossen, da sie von den Eltern berichtet werden und einer größeren Variabilität und Verzerrung unterliegen. Jede Bayley-III-Skala ist unabhängig validiert und kann für sich genommen interpretiert werden. Daher sind nicht alle Skalen für eine valide Entwicklungsbewertung erforderlich. • Die Werkzeuge waren altersgerecht. Bayley-III bewertet Kinder im Alter von 1 bis 42 Monaten und umfasst kognitive, sprachliche (rezeptive und expressive) und motorische (feine und grobe) Subtests, und WPPSI wird für Kinder im Alter von 30 Monaten bis 7 Jahren und 7 Monaten verwendet und umfasst 14 Subtests, die Wortschatz, visuell-räumliche Fähigkeiten, Logik, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnis abdecken. Es wurde verwendet, wenn Kinder die Entwicklungsgrenze des Bayley-III-Tests überschritten. • Obwohl die Ansprechrate bei MCD-201 begrenzt war, spiegelt dies die Herausforderungen der Langzeitnachbeobachtung in einer Population mit extrem seltenen Erkrankungen wider (9). In MCD-202 wurde Bayley-III erstmals am Tag 28 verabreicht, was angesichts des Neugeborenenstatus der Teilnehmer bei der Aufnahme angemessen war (10). Zwei der drei Teilnehmer wurden am ersten Tag ihres Lebens	

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	auf der Neugeborenen-Intensivstation behandelt. Der dritte, ein Patient mit spätem Eintritt, wurde nach 32,7 Monaten aufgenommen und erhielt seine erste Bayley-Untersuchung an Tag 28, während er eine mittlere Titrationsdosis erhielt (10). • Da Bayley-III und WPPSI die Entwicklungsfunktion relativ zum chronologischen Alter bewerten, ist kein Ausgangswert (vor der Behandlung) erforderlich, um die Ergebnisse zu interpretieren. Jede Punktzahl spiegelt den Entwicklungsstand des Kindes im Vergleich zu normativen Daten wider. Dieser Ansatz steht im Einklang mit der Verwendung standardisierter Entwicklungsinstrumente in der pädiatrischen Neurologie und in Studien zu seltenen Krankheiten. • Die Entwicklungswerte wurden in den PFAS analysiert und mit der Kohorte des natürlichen Verlaufs verglichen. Diese Analysen wurden in die ISE aufgenommen und unterstützen den klinischen Nutzen von Fosdenopterin, insbesondere bei Patienten, die innerhalb der ersten 14 Lebensstage behandelt wurden (12). Änderungsvorschlag: Klarstellung der Informationen im Bericht.	
Seite 24	Aussage: <i>Der Endpunkt "Sitzen ohne Unterstützung" wird aufgrund der unverständlichen Operationalisierung und unklaren Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</i> Erläuterung: Selbstständiges Sitzen ist ein etablierter Entwicklungsmeilenstein in der frühen Kindheit und gilt weithin als klinisch bedeutsamer Indikator für den Fortschritt der neurologischen Entwicklung. Im Rahmen der MoCD Typ A, bei der schwere neurologische	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Fähigkeit, ohne Unterstützung zu sitzen, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als patientenrelevant erachtet.

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	Entwicklungsstörungen häufig auftreten, wird die Fähigkeit, ohne Unterstützung zu sitzen, selten erreicht und stellt somit einen signifikanten funktionellen Gewinn dar. Dieser Endpunkt wurde bei anderen pädiatrischen neurodegenerativen Erkrankungen akzeptiert, insbesondere bei der klinischen Entwicklung von Nusinersen zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) Typ 1, bei der das unabhängige Sitzen als zentraler Wirksamkeitsendpunkt verwendet und vom G-BA bei der Bewertung des Arzneimittels als patientenrelevant akzeptiert wurde (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/625/#nutzenbewertung). Die klinische Relevanz dieses Meilensteins wird auch durch entwicklungswissenschaftliche Literatur gestützt: Selbstständiges Sitzen ermöglicht es Säuglingen, sich aktiver mit ihrer Umwelt auseinanderzusetzen, erleichtert die Objektmanipulation und verbessert die Möglichkeiten zur sozialen Interaktion und Sprachentwicklung. Die korrekte Haltungsausrichtung unterstützt auch den normalen Fress-/Schluckvorgang. Eine effektive orale Funktion beginnt mit dem Erreichen einer besseren Kopfstabilität. Die Kopfkontrolle wird durch die Rumpfausrichtung beeinflusst, die von der Stabilität des Beckenbereichs abhängt (14, 15). Angesichts der Parallelen zwischen SMA und MoCD Typ A in Bezug auf die früh einsetzende motorische Beeinträchtigung und der Seltenheit, diesen Meilenstein ohne Intervention zu erreichen, ist die Aufnahme des "Sitzens ohne Unterstützung" als patientenrelevanter Endpunkt sowohl gerechtfertigt als auch notwendig.	Allerdings sind die im Dossier vorgelegten Auswertungen aufgrund des geringen Rücklaufs für die vorliegende Nutzenbewertung nicht heranziehbar.

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite	Begründung und Änderungsvorschlag	Ergebnis nach der Untersuchung
Linie	<i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	(wird vom G-BA ergänzt)
	Änderungsvorschlag: Wir fordern, dass der Endpunkt "Sitzen ohne Unterstützung" als valides und patientenrelevantes Maß für die Morbidität im Rahmen von MoCD Typ A anerkannt wird.	
Seite 25	Aussage: <i>Bei der alleinigen Auswertung des Anfallstagebuchs ist zu beachten, dass das Tagebuch in der Studie MCD-201 nur von Eltern ausgefüllt werden sollte, deren Kinder bereits Anfälle hatten. Traten während der Behandlungsphase bei Kindern zum ersten Mal Anfälle auf, konnten diese nicht in das Anfallstagebuch eingetragen werden, da die Eltern dieses nicht ausfüllen sollten. In der Studie MCD-202 wurden jedoch alle Eltern gebeten, das Tagebuch nach der Entlassung auszufüllen.</i> Erläuterung: Es ist wichtig hervorzuheben, dass alle prospektiven Studien, insbesondere der prospektive Teil von MCD-502 sowie MCD-201 und MCD-202, Anfallstagebücher als Teil ihrer Datenerhebungsstrategie verwendeten. Diese Daten sind in den jeweiligen Tabellen, Abbildungen und Auflistungen (TFLs) jeder Studie enthalten und werden auch in der ISE zusammengefasst. Nämlich: • ISE-Tabelle 1.12.2.1.1 enthält eine studienübergreifende Analyse der Anfallsdaten (16). • Studie MCD-202: Daten aus dem Anfallstagebuch sind in Listing 16.2.6.8 dargestellt (17). • Studie MCD-201: Daten aus dem Anfallstagebuch sind in Listing 16.2.6.6 dargestellt (17).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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

Stellungnehmer: Sentynl Therapeutics

Seite	Begründung und Änderungsvorschlag	Ergebnis nach der Untersuchung
Linie	<i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	(wird vom G-BA ergänzt)
	Vorgeschlagene Änderung: Wir fordern, dass die Anfallstagebuchdaten aus allen prospektiven Studien, wie sie in den TFLs und ISE dokumentiert sind, bei der Gesamtbewertung der anfallsbedingten Morbidität berücksichtigt werden.	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.
Seite 35	Aussage: <i>In der Studie MCD-501 ist unklar, über welchen Zeitraum die Patienten beobachtet wurden. Es ist nicht klar, ab welchem Zeitpunkt und bis zu welchem Zeitpunkt Daten aus den Patientenakten extrahiert wurden.</i> Erläuterung: Das MCD-501-Studienprotokoll enthält spezifische Hinweise zum Zeitpunkt und Umfang der Datenerhebung. Darin heißt es: "Wenn ein Patient zum Zeitpunkt der Einwilligung derzeit eine cPMP-Behandlung erhält, werden alle Anamnesedaten, die für die Diagnose von MoCD und die Behandlung mit cPMP relevant sind, retrospektiv gesammelt. Wenn der Sponsor in Zukunft zusätzliche Daten erheben möchte, die nach dem Datum auf der unterzeichneten Einwilligungserklärung aufgetreten sind, muss vor der zusätzlichen retrospektiven Datenerhebung eine zusätzliche Einwilligungserklärung von den Eltern oder Erziehungsberechtigten unterzeichnet werden. Wenn der Patient die Behandlung mit cPMP im Rahmen der Behandlungspläne für benannte Patienten seit dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der ursprünglichen Einwilligungserklärung abgebrochen hat, werden schwerwiegende und nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UEs) für einen Zeitraum von 28 Tagen nach dem Datum des Absetzens der cPMP erfasst." (18)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sentynl Therapeutics

Seite	Begründung und Änderungsvorschlag	Ergebnis nach der Untersuchung
Linie	<i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	(wird vom G-BA ergänzt)
	Diese Protokollsprache definiert klar den retrospektiven Charakter der Datenerhebung und die Grenzen für Nachsorgedaten, einschließlich eines 28-tägigen Sicherheitsfensters nach Beendigung der Behandlung. Während die genauen Kalenderdaten der Datenextraktion im Bericht möglicherweise nicht explizit angegeben werden, ist der zeitliche Rahmen für die Datenaufnahme im Protokoll genau definiert. Vorgeschlagene Änderung: Der Bericht sollte den protokolldefinierten Datenerfassungsrahmen in MCD-501 berücksichtigen.	
Seite 35	Aussage: <i>Die spätere genetische Diagnose bei Personen in der Kohorte des natürlichen Verlaufs schränkt die Positivität im Vergleich zu Personen ein, die vor der Geburt eine genetische Diagnose erhielten. In den Studiendokumenten konnten sowohl in den Interventionsstudien als auch in der naturkundlichen Verlaufskohorte (Zeitpunkt Null) keine Informationen zum Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses identifiziert werden.</i> Erläuterung: Wir erkennen die Bedenken hinsichtlich des Zeitpunkts der genetischen Diagnose an. Wir weisen jedoch respektvoll darauf hin, dass die beobachteten Unterschiede eher die Entwicklung der diagnostischen Verfahren und die Verfügbarkeit von Behandlungen als einen methodischen Fehler widerspiegeln. Die Verwendung des Geburtsdatums (DOB) als Zeitpunkt Null war eine bewusste und gerechtfertigte Entscheidung, die sowohl mit der klinischen als auch mit der statistischen Begründung übereinstimmte.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	Vor der Entwicklung von Fosdenopterin war die Standardtherapie für MoCD Typ A rein unterstützend. Angesichts der äußerst seltenen Natur der Krankheit wurden pränatale Tests nicht routinemäßig durchgeführt, es sei denn, es gab eine bekannte Familienanamnese. Selbst wenn eine pränatale Diagnose möglich war, bot sie in Ermangelung einer wirksamen Behandlung keinen therapeutischen Vorteil. Daher spiegelt eine frühere Diagnose in der behandelten Kohorte eine erhöhte klinische Vigilanz und die Verfügbarkeit einer krankheitsmodifizierenden Therapie wider, nicht eine Selektionsverzerrung. Sowohl in der naturkundlichen als auch in der interventionellen Studie wurde das Geburtsdatum als Ausgangspunkt für Überlebensanalysen verwendet. Dieser Ansatz wurde im statistischen Analyseplan vorgegeben und ist aus folgenden Gründen gerechtfertigt: • Das Gesamtüberleben war in allen Studien der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Die Verwendung von DOB gewährleistet eine konsistente Messung der Überlebenszeit von einem klinisch bedeutsamen und biologisch relevanten Ausgangspunkt aus. • MoCD Typ A tritt in der Regel innerhalb der ersten Stunden bis Tage des Lebens auf. Daher ist das Überleben von Geburt an die am besten geeignete Kennzahl, um den Krankheitsverlauf zu erfassen. • In den interventionellen Studien wurden die meisten Patienten (11/14) in der Neugeborenenperiode (erste 30 Lebenstage) behandelt, einige wurden am Tag 1 behandelt. Dies unterstützt die Verwendung von DOB als konsistenter Ankerpunkt für die Analyse.	

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	Während der Review feststellt, dass keine Informationen über das Alter bei Studieneinschluss identifiziert werden konnten, sind diese Informationen in der Studiendokumentation verfügbar. Nämlich: • In der retrospektiven Studie MCD-501 sind sowohl das Geburtsdatum als auch das Datum der Einwilligungserklärung in Listing 16.2.2.1 angegeben (19). • In der Naturverlaufsstudie MCD-502 sind das Geburtsdatum und das Datum der Einwilligungserklärung in Eintrag 16.2.4.1.1.1 enthalten. (20). • In den prospektiven interventionellen Studien stehen diese Informationen ebenfalls zur Verfügung: ○ Studie MCD-201: Listing 16.2.4.1 (17). ○ Studie MCD-202: Listing 16.2.4.1 (21). Darüber hinaus wurde in den interventionellen Studien das Geburtsdatum als Zeitpunkt Null für die Analysen verwendet, was angesichts des Langzeitcharakters der Studien angemessen ist (mittlere Exposition >5,5 Jahre; siehe Tabelle 17, Aktualisierung D166 (12)) und die Tatsache, dass die meisten Teilnehmer in der Neugeborenenperiode behandelt wurden. In der naturkundlichen Kohorte waren 20 von 37 Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme bereits verstorben, so dass das Geburtsdatum als Referenzpunkt für die Konsistenz verwendet wurde. Die Verwendung des Geburtsdatums als Zeitpunkt Null ist methodisch einwandfrei und klinisch angemessen für diese extrem seltene, früh einsetzende Krankheit. Es gibt zwar Unterschiede im diagnostischen Zeitplan,	

Stellungnehmer: Sentynl Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	aber sie sind eine Funktion der sich entwickelnden klinischen Praxis und entkräften den Vergleich nicht. Wir bitten den G-BA höflichst, diesen Kontext bei der Bewertung der strukturellen Ähnlichkeit der Kohorten und der Validität der Überlebensanalysen zu berücksichtigen. Vorgeschlagene Änderung: Wir schlagen vor, die Bewertung dahingehend zu ändern, dass anerkannt wird, dass der spätere Zeitpunkt der genetischen Diagnose in der Kohorte des natürlichen Verlaufs historische Einschränkungen bei der Verfügbarkeit von Behandlungen widerspiegelt und keine systematische Verzerrung einführt.	
Seite 36	Aussage: <i>Es konnten keine systematische Literaturrecherche oder Experteninterviews zur Confounder-Selektion identifiziert werden. Das Verfahren zur Identifizierung und Auswahl der verwendeten Störfaktoren wird als nicht angemessen erachtet.</i> Erläuterung: Obwohl keine formale systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde, wurden mehrere potenzielle Störfaktoren sorgfältig abgewogen und mit der FDA während der Entwicklung des indirekten Vergleichs diskutiert. Dazu gehörten: Alter bei Auftreten der Symptome, Art der Symptome, geografische Region und Geschlecht. Die Entscheidung, den Genotyp-Abgleich als primäre Anpassungsmethode zu verwenden, wurde in Absprache mit der FDA getroffen und von einem anerkannten Experten für MoCD-Genetik umgesetzt. Dieser Ansatz wurde aufgrund der starken Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei MoCD Typ A und der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	begrenzten Durchführbarkeit einer breiteren Kovariatenanpassung in einer so kleinen, extrem seltenen Population gewählt. Wie im Klinischen Überblick (Modul 2.5) und der vergleichenden Wirksamkeitsanalyse (Modul 2.7.3) beschrieben, wurde gezeigt, dass das Genotype-Matched Analysis Set (GMAS) in Bezug auf die wichtigsten Ausgangsmerkmale mit dem FAS vergleichbar ist. Konkret (Modul 2.7.3, Tabelle 32) (5, 22): • 31 von 33 Patienten im GMAS zeigten innerhalb der ersten 28 Lebenstage Symptome. • Die Symptome (z. B. hartnäckige Krampfanfälle, schrilles Schreien, Schwierigkeiten beim Füttern, übertriebenes Erschrecken) waren bei den gematchten Paaren konsistent. • Es gab ein hohes Maß an regionaler Überlappung zwischen behandelten Patienten und Kontrollen, wobei alle bis auf einen behandelten Patienten mindestens eine übereinstimmende Kontrolle hatten, die innerhalb von 5 Jahren geboren wurde, was auf einen vergleichbaren Zugang zu unterstützender Versorgung hindeutet. • Die meisten behandelten Patienten (11/14) hatten mindestens eine geschlechtsspezifische Kontrolle, und 9/14 hatten mindestens eine Genotyp-angepasste Kontrolle (5/14 wurden auf der Grundlage von Mutationen mit ähnlichem erwarteten Einfluss auf die Proteinfunktion abgeglichen).	

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	Eine detaillierte Vergleichbarkeit auf Patientenebene finden Sie im Modul 2.7.3 (Tabelle 32, Seiten 140–143) und in den Vergleichenden Fallberichten (Tabelle der Patientenberichte). Der Patientenfallbericht kann aufgrund des Schutzes der Patientendaten und des Risikos einer erneuten Identifizierung nicht weitergegeben werden. Änderungsvorschlag: Klarstellung der bereitgestellten Informationen.	
Seite 36	Aussage: <i>Es ist unklar, warum für eine behandelte Person keine Kontrolle gefunden wurde.</i> Erläuterung: Dieser Punkt bezieht sich auf den Teilnehmer 470-001a, der nach der DBL für die MAA eingeschrieben war, aber in das nachfolgende Sicherheitsupdate aufgenommen wurde. Dieser Teilnehmer wurde tatsächlich mit drei Individuen aus der MCD-502-Kohorte des natürlichen Verlaufs abgeglichen, basierend auf Mutationen mit einem ähnlichen erwarteten Einfluss auf die Proteinexpression. Diese Informationen sind im Sicherheitsbericht für Teilnehmer 470-001a und im entsprechenden Vergleichsbericht dokumentiert. Daher wurde die Person nicht vom Matching ausgeschlossen; vielmehr erfolgte ihre Aufnahme im Zusammenhang mit der Sicherheitsaktualisierung nach dem MAA, die in der ursprünglichen GMAS-Zusammenfassung möglicherweise nicht vollständig widerspiegelt wurde (5). Der Patientenfallbericht kann aufgrund des Schutzes der Patientendaten und des Risikos einer erneuten Identifizierung nicht weitergegeben werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
Seite 56	Aussage: Für die Studie MCD-201 hat das Protokoll bzw. SAP nicht im Voraus definiert, wann ein Datenschnitt stattfinden soll. Es ist unklar, wie viele Datenschnitte durchgeführt und ausgewertet wurden. Daher kann eine ergebnisorientierte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Erläuterung: Die Studien MCD-201 und MCD-202 wurden während des gesamten Zulassungsverfahrens als Methode zur Fortsetzung der lebensrettenden Behandlung der Studienteilnehmer fortgesetzt (9, 10). Alle Kürzungen der Studiendaten vor dem Ende der Studie wurden durch NDA- und MAA-Datenanforderungen und Sicherheitsaktualisierungen verursacht, mit dem Ziel, die Rekrutierung für diese extrem seltene Erkrankung zu maximieren. Das Entwicklungsprogramm wurde ursprünglich von Alexion Pharmaceuticals initiiert und 2018 von Origin Biosciences übernommen. Im Jahr 2022 wurde Origin von Sentyln Therapeutics übernommen. Die MAA umfasste eine Analyse potenziell verwirrender Faktoren wie Geburtsdatum und Geografie (potenzielle Störfaktoren bei den Pflegestandards) und des Geschlechts und stellte fest, dass die Studien zum natürlichen Verlauf und zur Intervention ähnlich waren. Das Alter bei Studieneinschluss ist für die Erfassung des natürlichen Krankheitsverlaufs nicht relevant, da retrospektive Aufzeichnungen, die den Behandlungsstandard widerspiegeln, in die Analyse einbezogen wurden und der Behandlungsstandard nach Geographie und Geburtsdatum als ähnlich angesehen wird. Bei den 15 behandelten Patienten betrug das Alter bei der ersten Dosis bei 11 Patienten ≤ 14 Tage, wobei sechs Patienten die Behandlung im Alter von 1 Tag begannen; Die maximale Zeit bis zum Beginn	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sentyln Therapeutics

Seite Linie	Begründung und Änderungsvorschlag <i>Wenn Referenzen zitiert werden, müssen diese deutlich benannt und im Volltext im Anhang beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach der Untersuchung (wird vom G-BA ergänzt)
	der Behandlung betrug 1002 Tage (33,4 Monate) für einen Patienten mit spät einsetzender MoCD Typ A (12). Die MCD-202-Studie war ursprünglich nur für Neugeborene offen (bevor die EMA eine Erhöhung des Alters beantragte, das für die Aufnahme in die Studie MCD 202 in Frage kam (10)). Ein einzelner Teilnehmer wurde nach dem frühen Säuglingsalter (32,7 Monate) nach dem ersten MAA-Datenschnitt aufgenommen, und diese Daten werden im MAA-Update Tag 166 bereitgestellt (12). Die MCD-501-Studie umfasste nur Säuglinge, die hauptsächlich in der Altersgruppe der Neugeborenen (Alter 1 Tag bis 69 Tage) waren (23). In den interventionellen Studien wurden 6/14 Teilnehmer pränatal aufgrund eines Geschwisters oder eines anderen betroffenen Familienmitglieds identifiziert und am ersten Lebenstag behandelt. Änderungsvorschlag: Klarstellung der im Bericht enthaltenen Informationen.	

Literatur

1. Genesis. Live births: Germany, years, sex. 2025.
2. Schwarz G, Basel DG, Schwahn BC, Spiegel R, Wong FY, Bliss R, et al. Increased Survival in Patients With Molybdenum Cofactor Deficiency Type A Treated With Cyclic Pyranopterin Monophosphate. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2025;48(2).
3. Mayr S, May P, Arjune S, Havarushka N, Lal D, Schwarz G. Forecasting the incidence of rare diseases: An iterative computational and biochemical approach in molybdenum cofactor deficiency type A [Abstract # 567]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*,. 2019.
4. Spiegel R, Schwahn BC, Squires L, Confer N. Molybdenum cofactor deficiency: A natural history. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2022;45(3):456-69.
5. Data on file. Module 2.7.3: Clinical overview. European Medicines Agency filing, . 2022.
6. Schwahn BC, van Spronsen F, Misko A, Pavaine J, Holmes V, Spiegel R, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of isolated sulfite oxidase deficiency and molybdenum cofactor deficiencies. *Journal of inherited metabolic disease*. 2024.
7. Origin Biosciences. MCD-502 Clinical Study Report. Data on File.; 2020.
8. Mulberg AE, Bucci-Rechtweg C, Giuliano J, Jacoby D, Johnson FK, Liu Q, et al. Regulatory strategies for rare diseases under current global regulatory statutes: a discussion with stakeholders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1).
9. Origin Biosciences. MCD-201 Clinical Study Report Data on File.; 2023.
10. Origin Biosciences. MCD-202 Clinical Study Report. Data on File.; 2023.
11. Kumar A, Dejanovic B, Hetsch F, Semtner M, Fusca D, Arjune S, et al. S-sulfocysteine/NMDA receptor-dependent signaling underlies neurodegeneration in molybdenum cofactor deficiency. *J Clin Invest*. 2017;127(12):4365-78.
12. European Medicines Agency. Nulibry EMA D166 update. 2022.
13. Chan NH, Synnes A, Grunau RE, Colby L, Petrie J, Elfring T, et al. Impact of Differing Language Background Exposures on Bayley-III Language Assessment in a National Cohort of Children Born Less than 29 Weeks' Gestation. *Children (Basel)*. 2022;9(7).
14. Redstone F, West JF. The importance of postural control for feeding. *Pediatr Nurs*. 2004;30(2):97-100.
15. Kretch KS, Marcinowski EC, Hsu LY, Koziol NA, Harbourne RT, Lobo MA, et al. Opportunities for learning and social interaction in infant sitting: Effects of sitting support, sitting skill, and gross motor delay. *Dev Sci*. 2023;26(3):e13318.
16. Origin Biosciences. Integrated Efficacy Analysis: MAA data-cut. 2021.
17. Origin Biosciences. MCD-201 Tables, Figures and Listings Data on File.; 2023.
18. Origin Biosciences. MCD-501 Study Protocol. Data on File.; 2020.
19. Origin Biosciences. MCD-501 Tables, Figures and Listings Data on File.; 2023.
20. Origin Biosciences. MCD-502 Tables, Figures and Listings Data on File.; 2023.
21. Origin Biosciences. MCD-202 Tables, Figures and Listings Data on File.; 2023.
22. Data on file. Module 2.5: Clinical overview. European Medicines Agency filing, . 2022.
23. Origin Biosciences. MCD-501 Clinical Study Report. Data on File.; 2020.

5.2 Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.07.2025
Stellungnahme zu	Fosdenopterin (Nulibry)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Fosdenopterin (Nulibry) von Sentyln Therapeutics veröffentlicht. Das Orphan Drug Fosdenopterin ist zugelassen zur Behandlung von Patient:innen mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A. Der G-BA stellt die Ergebnisse der drei zulassungsbegründenden Studien, einer retrospektiven Datenerhebung durch Extraktion von Wirksamkeit und Sicherheitsdaten aus Patientenakten sowie zwei einarmige Studien lediglich deskriptiv dar. Ein Vergleich mit der natürlichen Verlaufskohorte wird aus methodischen Gründen nicht herangezogen, da unter anderem die Vergleichbarkeit der Populationen in Frage gestellt wird. Der Hersteller stellt einen erheblichen Zusatznutzen fest und begründet dies mit Vorteilen in den Kategorien Mortalität und Morbidität.	Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Biomarker, Anfälle und Neurologische Untersuchungen nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.3 Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V und der Gesellschaft für angeborenen Stoffwechselstörungen (GfAS) e.v.

Datum	14. Juli 2025
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung von Fosdenopterin (für die Indikation Molybdän-Cofaktor-Mangel Typ A) , veröffentlicht 16. Juni 2025
Stellungnahme von	Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V Gesellschaft für angeborenen Stoffwechselstörungen (GfAS) e.v. erstellt von: Prof. Dr. med. Thomas Opladen Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin Im Neuenheimer Feld 430 69120 Heidelberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V. und Gesellschaft für angeborenen Stoffwechselstörungen (GfAS) e.v.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Daten der zulassungsbegründenden Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202. Die drei Studien unterscheiden sich grundlegend bezüglich Studiendesign, Einschlusskriterien und Dosierung. Angemerkt wird, dass die drei Studien ohne Kontrollgruppen durchgeführt wurden, sodass eine vergleichende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden kann. Insbesondere die Bewertung patienten-relevanter Endpunkte, wie Mortalität, Nahrungsaufnahme, Wachstumsparameter und Veränderungen des GMFCS-Scores sei aufgrund der kleinen Stichprobengröße und des einarmigen Designs der 3 Studien nicht möglich. Die GNP und die GfAS befürworten die Zulassung von Fosdenopterin (NuLibry®) für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit genetisch gesichertem Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A und beziehen sich dabei auf die zusammengestellte Evidenz der Konsensus-basierten Leitlinien (Schwahn et al 2024). Im Vergleich zum natürlichen Verlauf („natural history“, (Spiegel et al 2022)) war das Gesamtüberleben einer Kohorte von Kindern mit MoCD-A, die mit Fosdenopterin behandelt wurden, besser. Die langfristigen neurologischen Ergebnisse waren unterschiedlich und hingen vom Ausmaß der irreversiblen Hirnschädigung vor der Behandlung ab. Neugeborenen mit MoCD-A, die mit cPMP-Substitution behandelt wurden bevor sie Anzeichen einer schweren akuten Sul-	Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V. und Gesellschaft für angeborenen Stoffwechselstörungen (GfAS) e.v.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fit-Enzephalopathie zeigten, entwickelten im Gegensatz zu ihren unbehandelten betroffenen Geschwistern mit typischen Phänotyp der MoCD, keine zystische Enzephalomalazie und keine schwere Zerebralparese. Auch die langfristige psychomotorische Entwicklung war im Vergleich zu unbehandelten Geschwistern oder anderen unbehandelten Kindern mit demselben Genotyp deutlich verbessert (Schwahn et al 2015). Die Behandlung sollte daher bereits bei dem klinischen oder biochemischen Verdacht und noch vor der molekulargenetischen Sicherung begonnen werden. Die Therapie und deren Überwachung sollte in spezialisierten Zentren Stoffwechselzentren mit ausreichender Erfahrung im Bereich neurometabolischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen erfolgen.	
Die GNP und GfAS begrüßen auch ein künftiges Neugeborenen Screening auf Molybdän-Cofaktor-Mangel Typ A, damit die Patienten vor oder kurz nach dem Auftreten der krankheitsspezifischen Symptome, die initial noch unspezifisch sein können, mit Fosdenopterin behandelt werden können.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e.V. und Gesellschaft für angeborenen Stoffwechselstörungen (GfAS) e.v.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Schwahn BC, van Spronsen F, Misko A, et al (2024) Consensus guidelines for the diagnosis and management of isolated sulfite oxidase deficiency and molybdenum cofactor deficiencies. *J Inherit Metab Dis* 47: 598-623.

Schwahn BC, Van Spronsen FJ, Belaidi AA, et al (2015) Efficacy and safety of cyclic pyranopterin monophosphate substitution in severe molybdenum cofactor deficiency type A: a prospective cohort study. *Lancet* 386: 1955-1963.

Spiegel R, Schwahn BC, Squires L, Confer N (2022) Molybdenum cofactor deficiency: A natural history. *J Inherit Metab Dis* 45: 456-469.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Fosdenopterin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 28. Juli 2025

von 12:00 Uhr bis 13.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sentynl Therapeutics, Inc.:**

Herr Castor

Frau Dr. Squires

Herr Prof. Dr. Schwarz

Frau Dr. Neugebauer

Herr Dr. Natz (Dolmetscher)

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Heidelberg:**

Herr Prof. Dr. Opladen

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und zu der jetzigen Anhörung begrüße ich Sie herzlich. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken bei dieser Anhörung.

Die Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Fosdenopterin. Es handelt sich um ein Orphan. Der Zusatznutzen wird damit als gegeben angesehen, es geht um das Ausmaß desselben. Der Wirkstoff wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel, MoCD, Typ A.

Stellungnahmen zu dem Verfahren sind vom pharmazeutischen Unternehmer, der Firma Sentyln Therapeutics Inc., Herrn Professor Dr. Opladen von der Universitätsklinik Heidelberg und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller eingegangen.

Bei unseren Anhörungen wird ein Wortprotokoll geführt, und dazu stelle ich die Anwesenheit fest. Ich rufe die Namen auf und bitte Sie, mir kurz zu bestätigen, dass Sie anwesend sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sentyln Therapeutics müssten anwesend sein Herr Castor, Frau Dr. Squires – ein Teil der Teilnehmer heute ist, wenn ich das richtig verstehe, englischsprachig, sodass wir eine Übersetzung haben. Dazu komme ich gleich. –, weiterhin Herr Professor Dr. Schwarz und Frau Dr. Neugebauer. Damit kommen wir zu der Besonderheit unserer heutigen Anhörung, nämlich dass die Dinge übersetzt werden. Für die Firma ist Herr Dr. Natz als Dolmetscher anwesend, für das Universitätsklinikum Heidelberg Herr Professor Dr. Opladen sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Damit sind wir mit den Teilnehmern unserer heutigen Anhörung durch.

Das Vorgehen ist so, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit erhält, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde, also den Kern der Anhörung, ein. Ich weiß nicht, wie das für den pharmazeutischen Unternehmer vorgesehen ist. Herr Natz, können Sie uns erklären, wer die Einführung macht?

Herr Natz (Dolmetscher Sentyln Therapeutics): Das übernimmt Professor Schwarz.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Prima. – Herr Professor Schwarz, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics): Ich habe verstanden, dass ich das in wenigen Minuten, zwei, drei Minuten kurz zusammenfasse.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wir sind nicht bei Dr. Kimble, nicht auf der Flucht, so wie Sie es machen wollen, dass das Relevante gesagt ist.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentyln Therapeutics): Alles klar, vielen Dank, aber ich verstehe, dass wir hier nicht allzu lange elaborieren wollen, sondern auf den Punkt kommen müssen. – Ich beschäftige mich mit Molybdän-Cofaktor-Defizienz seit über 20 Jahren. Sie haben gesagt, es ist eine Orphan-Disease, eine sehr seltene Erkrankung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie sich mit einer sehr schweren Neurodegeneration in früher Kindheit manifestiert und bisher der Tod in früher Kindheit das übliche Outcome, das übliche Resultat dieser Erkrankung war.

Dieser Molybdän-Cofaktor wird für insgesamt vier verschiedene Enzyme im Stoffwechsel benötigt, von denen die Sulfitoxidase heute als das bedeutendste Enzym angesehen wird. Es ist das Enzym, das am Ende des Abbaus von Cystein eine wichtige Rolle spielt. Wenn dieses Enzym nicht funktioniert, dann akkumuliert, reichert sich das Substrat des Enzyms, das Sulfit, an. Dieses Sulfit selbst ist ein sehr reaktives Molekül. Es bildet sekundäre Metabolite, wie zum Beispiel das S-Sulfozystein. Wir haben vor etwa zehn Jahren zeigen können, dass dieses S-

Sulfocystein eine spezifische Reaktion auf eine bestimmte Art von Rezeptoren, Glutamatrezeptoren auslöst und Teil dieser sehr schnell voranschreitenden Neurodegeneration ist, die bei einigen Patienten bis zum Verlust von 80 Prozent des kortikalen Hirngewebes führt.

Wir unterscheiden drei Typen: Sie haben den Typ A erwähnt. Es gibt insgesamt drei Typen der Molybdän-Cofaktor-Defizienz, je nachdem, in welchem Schritt ein Defekt in der Synthese, in der Biogenese des Molybdän-Cofaktors vorliegt. Ich musste kurz schmunzeln. Ich sehe Herrn Opladen, den ich aus dem Feld der PKU- und Biopterin-Defizienz kenne. Ich muss gestehen, vor 25 Jahren waren die Fortschritte in diesem Feld inspirierend für unsere Arbeiten, an eine Ersatztherapie zu denken.

Im Typ A, das ist die am häufigsten auftretende Defizienz, können die Patienten das Molekül zyklisches Pyranopterinmonophosphat nicht mehr synthetisieren. Das ist die erste Zwischenstufe in der Biogenese. Der Defekt wird durch das Gen ausgelöst, das für die Proteine kodiert, die wir brauchen, um dieses Molekül zu bilden. Das ist das MOCS1-Gen. Wir haben vor etwa 20 Jahren ein Mausmodell generiert, in dem wir dieses Gen deletiert haben. Die Mäuse haben einen schweren Phänotyp entwickelt. Wir konnten durch Wiedereinführung des gereinigten zyklischen Pyranopterinmonophosphats, ich nenne das cPMP, die Maus therapieren. Die Mäuse haben ein normales Leben führen können und mussten immer wieder wiederholt mit dieser Ersatztherapie behandelt werden.

Im Jahr 2008 gab es die erste Administration in einem Patienten in Australien. Das war eine sehr dynamische Intervention, an der viele Kollegen beteiligt waren. Dieser erste Patient sprach sehr gut darauf an. Der Patient wurde im Alter von 36 Tagen behandelt. Für mich als Biochemiker war besonders bemerkenswert, dass alle Biomarker, die wir für diese Erkrankung im Urin und im Blut messen können, eine Normalisierung erfahren haben. Im Laufe der Folgejahre wurden Patienten in Einzelfällen an verschiedenen Kliniken mit cPMP behandelt. Dieses cPMP zeigt in all diesen Patienten eine Normalisierung der Biomarker, eine Wiederherstellung der Molybdän-Enzym-Aktivität. Das heißt, alle Molybdän-Cofaktor-abhängigen Enzyme waren wieder voll funktionsfähig.

Ich selbst war per se in den klinischen Studien nicht mehr beteiligt. Aber ich habe Kontakt zu Familien, habe viele dieser Patienten über Jahre hinweg mitverfolgt. Ich muss sagen, in einem Fall war ich sehr beeindruckt, weil es dort eine Familie gab, die ein betroffenes Kind hatte, das verstorben ist, während das behandelte Kind nahezu normale Bedingungen hat. Es geht in eine reguläre Schule, kann sich normal bewegen. Diese Patienten sind aufgrund der Neurodegeneration schwerstbehindert. Dieser kleine Junge ist in der Lage, ein Fahrrad zu fahren.

Ich möchte noch eine Sache erwähnen, dass dieses cPMP über viele Jahre biologisch gewonnen wurde, aus Bakterien isoliert, gereinigt. Die erste Firma, die sich mit der klinischen Entwicklung beschäftigt hat, hat das Ganze auf eine chemische Synthese überführt, eine mehrstufige, komplexe chemische Synthese, die das exakt gleiche Molekül, wie wir es aus Bakterien gewonnen haben, generiert hat. Das ist Teil der klinischen Studie gewesen.

Ich selbst beschäftige mich weiterhin mit den molekularen Prinzipien dieser Erkrankung. Wir wollen besser verstehen, welche vielfältigen biochemischen Veränderungen stattfinden, wenn Sulfid stark akkumuliert. Gerade jetzt gibt es wieder eine Arbeit im „Journal of Clinical Investigation“, die weitere Fortschritte berichtet.

Damit möchte ich es mit der Grundlagenforschung und der Historie belassen. Ich selbst war als Biochemiker sehr fasziniert und beeindruckt von den Möglichkeiten und dem Potenzial, die wir durch diese aus meiner Sicht einfache Ersatztherapie erreichen konnten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Schwarz. – Ich beginne mit der Fragerunde: Sie haben das aus biochemischer Sicht intensiv erörtert. Eine Frage an den

Kliniker, Herrn Dr. Opladen: Können Sie den typischen Krankheitsverlauf von Patientinnen und Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel MoCD Typ A aus klinischer Sicht beschreiben? Herr Professor Opladen, bitte.

Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg): Kurz zur Einführung: Meine Stellungnahme erfolgt hier auch stellvertretend für die Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen und Gesellschaft für Neuropädiatrie. Das klinische Bild kenne ich dadurch, dass wir hier in der Kinderklinik in Heidelberg in unserem Stoffwechsellabor die zuständige und notwendige Diagnostik machen, sodass wir einen relativ guten Überblick über die Patienten haben, die zumindest in den Bereich unserer Einsender geschickt werden. Wie kurz dargestellt, ist es ein früh beginnendes, neonatal beginnendes, schweres epileptisches Enzephalopathie-Syndrom, das mit sehr entscheidenden strukturellen Veränderungen im Gehirn einhergeht, relativ klassische, zystische Veränderungen, die irreversibel sehr kurz nach der Geburt entstehen und letztendlich dann – das wurde von Herrn Schwarz angesprochen – ein sehr beeindruckendes kinderneurologisches Bild hinterlassen, das vor allem durch eine deutliche Bewegungsstörung geprägt ist, ähnlich wie eine Zerebralparese – das ist der typische Vergleich – aber auch mit einem Epilepsie-Syndrom, das häufig schwer zu behandeln ist.

Wie gesagt, diese Schäden sind irreversibel. Das heißt, auch im weiteren Verlauf ist die psychomotorische, geistig-körperliche und motorische Entwicklung der Kinder schwerst eingeschränkt und führt auch nicht selten zum Tod, muss man sagen. – Das in der Kürze.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): So kurz müssen wir das, wie gesagt, nicht machen. Können Sie das hinsichtlich der Symptome und der klinischen Ereignisse noch weiter differenziert ausführen? Oder ist das, so wie Sie den Schwerpunkt angesprochen haben, schon der Kern? Wahrscheinlich ja, aber können Sie das gegebenenfalls noch etwas stärker ausführen?

Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg): Vielleicht damit man es einordnen kann: Es ist so, dass ein Teil der Kinder sogar vor der Geburt schon klinisch auffällig ist. Das ist noch zu erwähnen. Das heißt, man kann zum Beispiel durch einen Neugeborenen-Ultraschall bei der Mutter diese Veränderung bereits im kindlichen Gehirn sehen. Alternativ gibt es Beschreibungen von Kindern, die schon intrauterin frühe anfallsverdächtige Episoden haben. Schluckauf ist so ein klassisches Korrelat. Schon kurz nach der Geburt, meistens nach einem kurzen symptomfreien Intervall, entsteht diese beschriebene Enzephalopathie. Enzephalopathie ist ein Begriff, der eine neurologische Einschränkung zunächst ungeklärter Ätiologie beschreibt.

Das sind Trinkstörungen, frühe epileptische Anfälle, aber auch eine muskuläre Veränderung. Die Kinder sind sehr – wir nennen es – muskulär hypoton, weich. Auf diesem Entwicklungsschritt wird häufig die erste initiale Diagnostik initiiert. Das ist auch das, worauf wir später noch kommen werden. Es spielt sicherlich für die weitere Betreuung der Patienten auch mit einem neuen Produkt eine Rolle, dass man hier eine frühe Diagnose stellt, weil wir wissen, dass aktuell seltene Labormethoden noch begrenzt sind. Aber letztendlich profitiert die Therapie später deutlich davon, wie schnell die Diagnostik gestellt wird.

Ein wichtiger Punkt ist die Entwicklung im Verlauf. Angesprochen wurde der Vergleich mit einem Geschwisterkind, das sehr früh betreut worden ist, sodass man einen Hinweis auf die sogenannte Natural History hat. Man kann einen direkten Vergleich machen. Wir sehen bei den Kindern bis zum weiteren Verlauf, häufig bis zum Versterben, keine weiteren relevanten neurologischen oder kognitiven Entwicklungsschritte, das heißt schwer betroffene Kinder.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich möchte gerne kurz nachfragen: Sie selbst haben das angesprochen. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung. Wie groß ist die Sensibilität auf den entsprechenden Stationen, gleich auf die Idee zu kommen, dass es sich um diese sehr seltene Erkrankung handelt? Wenn ich das richtig verstehe, ist das Fenster, in dem man hier im begrenzten Umfang handeln kann, sehr klein.

Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich denke, die Sensibilität, wenn man sehr früh ein schwer krankes Kind sieht, ist an sich sehr hoch, dass da eine zugrunde liegende Störung sein muss. Der Punkt ist, es fällt in den Bereich der extrem seltenen Krankheiten. Das heißt, man muss sehr gezielt danach schauen. Ich denke, es kommt sehr stark darauf an, wo der Patient oder die Patientin in der Betreuung ist. Heutzutage wandelt sich der diagnostische Weg, vielleicht von der metabolischen Untersuchung, die schon kurz angesprochen worden ist, zum Beispiel die Bestimmung der Sulfocystein-Konzentration im Urin oder letztendlich der Aminosäuren.

Purine, Pyrimidine sind die differenzialdiagnostischen Aspekte aus metabolischer Sicht, die man durchführen sollte. Nachteil hier, der Prozess dauert einen kleinen Moment und ist nicht ganz einfach verfügbar. Die Genetik, die heute eine deutlich größere Rolle spielt und wahrscheinlich in Zukunft noch mehr spielen wird, ist dort möglicherweise schneller und präziser, sodass ich durchaus einen Benefit sehe, die Diagnose früher stellen zu können.

Gleichzeitig kann man – darüber sprechen wir vielleicht noch, das ist auch den beiden Fachgesellschaften wichtig, die ich hier vertrete – darüber nachdenken, ob das nicht ein Kandidat für das Neugeborenscreening, für das genomische Neugeborenscreening ist, insbesondere dann, wenn für den MoCo A eine Therapie zur Verfügung steht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schwarz, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Ja, ich wollte darauf hinweisen, dass Frau Neugebauer Probleme mit ihrem Mikrofon hat. Vielleicht kann das jemand im Hintergrund beheben. – Ich wollte ansprechen: Ich erwähnte den Metaboliten S-Sulfocystein. Wir haben aus mehreren Patienten gesehen, wo wir Proben direkt nach der Geburt bis Therapieinitiation aufgenommen haben, dass dieser Metabolit nach der Geburt, wenn die Stoffwechselbereinigung durch die Mutter plazental nicht mehr gegeben ist, innerhalb von Tagen ansteigt, und mit erhöhter S-Sulfocystein-Konzentration steigt das Anfallrisiko.

Nachdem die Kinder in diese schweren Krampfstöße kommen, setzt diese sehr schnelle Enzephalopathie ein. Ich bin kein Neurologe, aber einige Kollegen, einige Spezialisten sind in der Lage, diese Erkrankung aus dem MRT-Bild nach bereits vier bis fünf Wochen auszulesen, weil es meines Wissens sehr wenige, um nicht zu sagen, keine Erkrankung gibt, die diese extrem schnelle Progression in der Neurodegeneration auslöst. Es ist, wie Herr Opladen sagt, eine sehr schnelle und schwere Erkrankung, die sich im Wesentlichen nach der Geburt manifestiert.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Schwarz. – Ich eröffne die allgemeine Fragerunde. – Ich nehme an, dass das mit Frau Neugebauer im Hintergrund technisch soweit organisiert ist. Schauen wir einmal. Ansonsten – – Ja?

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): Wir versuchen, das mit der Telefonnummer zu organisieren. Sie hatten Telefondaten mitgeschickt. Ich habe die weitergeleitet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Prima. – Jetzt ist die Fragerunde offen. Wir beginnen mit Frau Schultz vom GKV-Spitzenverband.

Frau Schultz: Meine Frage richtet sich direkt an Herrn Opladen. Wir haben schon über das Krankheitsbild gesprochen. Vielleicht könnten Sie noch einmal darauf eingehen, wie variabel sich dieses Krankheitsbild äußert. Ist das einheitlich, oder gibt es große Unterschiede bei den einzelnen Patientinnen und Patienten, vielleicht auch mit dem besonderen Schwerpunkt auf die Lebenserwartung? Wir haben in den eingereichten Daten des pU in der natürlichen Verlaufskohorte gesehen, dass dort einige Patienten doch recht alt geworden sind, einige auch über zwölf Jahre und eine Patientin, ein Patient sogar über 40 Jahre. Vielleicht könnten Sie das noch einmal einordnen, vor allem im Hinblick auf die Variabilität. Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Opladen, bitte.

Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg): Gerne. Ich glaube, es ist wie bei jeder genetischen Krankheit. Das heißt, es gibt ein phänotypisches Spektrum. In diesem phänotypischen Spektrum, und das ist auch ein Stück weit abhängig vom zugrunde liegenden Genotyp, gibt es sogenannte atypische oder, sagen wir, mild finde ich immer schwierig, aber atypische Verlaufsformen. Das heißt, das sind eher die seltenen. Ich kenne nicht genau die Zahlen, das wissen wahrscheinlich andere Leute hier in dem Kreis besser. Geschätzt hätte ich gesagt, dass es sich um 20 Prozent der allgemeinen Menge handelt.

Letztendlich sind das, attenuiert würde man nennen, vermilderte Verlaufsformen, die sich mehr durch Bewegungsstörungen, zum Beispiel Ataxie, Dystonien, also extrapyramidale Störungen, die letztendlich darauf hinweisen, dass es ähnlich wie bei den sehr schweren Verlaufsformen zu strukturellen Veränderungen im Gehirn kommt, ähnlich wie beschrieben.

Diese Patienten können zusätzlich zu den Bewegungsstörungen ein deutlich besseres neurokognitives Outcome entwickeln. Da sind sogar normale kognitive Verlaufsformen beschrieben, wenn ich das richtig im Kopf habe. Aber man muss für die verschiedenen Subtypen unterscheiden. Professor Schwarz hat es angesprochen. Es gibt letztendlich unterschiedliche Enzymdefekte in diesem Ablauf, in der Synthese, in dem Kofaktor. Diese Patienten, die attenuiert sind, haben eine deutlich verbesserte Lebenserwartung. Das war noch Ihre Frage. Sie fallen aber zum Beispiel deutlich später auf. Wir haben kurz über die Sensibilität bei Klinikern gesprochen. Letztendlich ist ein frühes neonatales Bild unmittelbar mit einer frühen diagnostischen Abklärung vergesellschaftet. Das heißt, man schaut wirklich, krankes Kind, man muss schnell etwas tun.

Diese etwas attenuierteren Verlaufsformen kommen letztendlich in eine diagnostische Schleife, in der man wahrscheinlich weniger typisch an diesen Molybdän-Cofaktor denkt, die möglicherweise über die selektive Stoffwechseluntersuchung, eine genetische Abklärung zum Beispiel im sogenannten sozialpädiatrischen Zentrum gefunden werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Opladen. – Frau Schultz, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Schultz: Ja, schon zum Teil. Ich möchte gerne etwas nachfragen. Sie sind auf die verschiedenen Phänotypen eingegangen. Ich möchte gerne wissen, ob Sie, wenn der gleiche Genotyp vorliegt, davon ausgehen, dass dann auch der Phänotyp gleich ist oder ob es da auch eine Variabilität gibt und ob es verschiedene Faktoren gibt, die den Verlauf irgendwie beeinflussen können? Gibt es bekannte Faktoren? Könnten Sie das auch noch erläutern?

Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg): Faktoren, die die Krankheit beeinflussen, gibt es in dem Sinne nicht, sind mir zumindest nicht bekannt. Letztendlich ist es wahrscheinlich aufgrund der zugrunde liegenden genetischen Konstellation ein milderer Phänotyp. Herr Schwarz kann vielleicht etwas dazu sagen, in welchem Bereich des Genes möglicherweise die milderen Phänotypen zu erwarten sind.

Letztendlich ist es so, dass nach der Literatur, die ich kenne, eine gewisse Genotyp-Phänotyp-Korrelation besteht, sodass man eine gute Prädiktion dafür haben kann, wie letztendlich der Verlauf sein wird. Aber ich denke, auch dazu kann Herr Schwarz noch etwas sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, gerne. – Herr Professor Schwarz, möchten Sie?

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Ja, ich kann gerne kommentieren. Es ist absolut richtig. Die Zahlen bezüglich der Inzidenz der attenuierten Formen sind schwer abzuschätzen, weil das in letzter Zeit Formen waren, die eine höhere Publikationsaufmerksamkeit erhalten haben, weil sie nicht den klassischen Verlauf repräsentierten. Ich denke auch, das liegt zwischen zehn und 20 Prozent. Wir sehen eine sehr starke Korrelation zwischen dem Biomarkerwert S-Sulfocystein und der Verlaufsform. Patienten, die diese verlangsamten Formen aufweisen, haben in der Regel keine so stark

akkumulierenden S-Sulfocystein-Werte. Das ist das Molekül, das die Überstimulierung im Zentralnervensystem auslöst. Wir haben in den frühen Studien gesehen, dass Patienten, bei denen das S-Sulfocystein besonders schnell abgefallen ist, die deutlich besten klinischen Resultate hatten.

Bezüglich der Genotyp-Phänotyp-Assoziation ist es so, dass alle klassischen Formen im Prinzip immer Mutationen tragen, die sehr schwerwiegend sind, also Stopcodon, Splice-site-Defekte, alles das, was zu einem 100-prozentigen Funktionsverlust des MOCS1-Proteins oder der MOCS1-Proteine, muss man sagen, führt, während die milderen Formen noch eine gewisse Restaktivität haben. Die Restaktivität liegt dann im Bereich von 2 bis 5 Prozent, die ausreicht, um die S-Sulfocystein-Werte und die Sulfit-Akkumulation ein wenig zu dämpfen. Das heißt, das ist im Prinzip die Genotyp-Phänotyp-Korrelation, die wir hier sehen.

Aber innerhalb eines Genotyps gibt es keine Variabilität. Bis heute sind uns keine modulierenden Faktoren bekannt, die die Krankheit in irgendeiner Weise in die eine oder andere Richtung verändern.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Schwarz. – Frau Schultz, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Schultz: Noch nicht vollständig. Ich möchte trotzdem noch eine weitere Nachfrage stellen. Wir haben gerade über die Genotyp-Phänotyp-Korrelation gesprochen. Wir sind darüber gestolpert, weil im EPAR beschrieben wird, dass es eigentlich keine gibt, die bisher beschrieben wurde. Sie haben das etwas anders dargestellt. Könnten Sie das noch einmal untermauern?

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Können Sie den ersten Teil Ihrer Frage noch einmal wiederholen? Wo ist das dargestellt?

Frau Schultz: Entschuldigung, im EPAR. Im Bericht der EMA zu der Zulassung wurde ausgeführt, dass es keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation gibt.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Wir haben in den Studien, an denen ich beteiligt bin, das ist sicherlich der geringen Zahl der Patienten geschuldet, keinerlei Korrelation zwischen einzelnen Mutationen und dem Patientenphänotyp gesehen. Im Prinzip führen alle Mutationen, die zu dem klassischen typischen Verlauf führen, dazu, dass das MOCS1-Protein, das Funktionsverlust verursachend ist, keinerlei Funktion mehr hat.

Herr Opladen wies darauf hin, dass es bestimmte Regionen an Mutationen gibt, die vielleicht sogenannte Hotspots darstellen. Das ist bei vielen Enzymen der Fall. Hier in diesem Fall sind das alle Mutationen, wenn es sich um einzelne Aminosäureaustausche handelt, die sich im Zentrum des Proteins, wo die sogenannten Eisen-Schwefel-Cluster gebunden sind, anhäufen und dadurch diese recht komplexe chemische Reaktion, die dort abläuft, nicht mehr ablaufen kann. Diese Korrelationen gibt es.

Wir haben eine Studie, die immer noch nicht publiziert ist, in der wir systematisch alle in den Genom-Datenbanken gefundenen Mutationen kategorisiert haben und darüber eine Vorhersage treffen können, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für einen pathologischen Phänotyp ist. Aber darauf kann ich mich jetzt nicht beziehen, weil es noch keine Veröffentlichung dazu gibt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Dr. Neugebauer, Sie haben die Hand gehoben. Jetzt können wir probieren, ob das mit dem Telefon klappt. Wir sind gespannt. – Wir können Sie leider nicht hören. Versuchen Sie es noch einmal in Ruhe. – Nein, weiterhin kein Empfang. Das ist bedauerlich.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Vielleicht hilft es, sich noch einmal einzuloggen, auszusteigen und noch einmal in den Call einzusteigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, Frau Neugebauer probiert das jetzt. – Wir ziehen eine Frage vor. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage an den Unternehmer zu den Nebenwirkungen. Lassen Sie mich noch einmal sagen, es ist eine Langzeitbehandlung. Gibt es irgendwelche Veränderungen? In der Fachinformation wird zu der Lichtempfindlichkeit gesprochen. Können Sie dazu noch einen Satz sagen? Das wäre nett. Vielen Dank.

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): Ich würde es übersetzen.

Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics): Die Nebenwirkungen, die gesehen wurden, traten später im Therapiezyklus auf. Die wesentlichen Nebenwirkungen traten in den zentralen Venenwegen auf.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Das ist der Access-Punkt. Da täglich eine Infusion gesetzt wird, gibt es dort über die Zeit Probleme, und es müssen neue Zugänge gelegt werden, die manchmal zu Infektionen führen, wenn dort die Sterilität nicht zu 100 Prozent gewahrt wurde.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, ist das soweit okay?

Frau Teupen: Ich habe eine Nachfrage zu der Hautempfindlichkeit. Dass es bei den venösen Zugängen ein Problem gibt, ist klar. Aber in der Fachinformation ist explizit auf die Lichtempfindlichkeit hingewiesen. Vielleicht dazu noch ein Satz.

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): Entschuldigung, Frau Teupen, die Hautempfindlichkeit an der Haut, ja? Habe ich sie richtig verstanden?

Frau Teupen: Genau.

Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics): Es wird eine Lichtempfindlichkeit gesehen. Gerade bei den Eltern von betroffenen Kindern wird angeregt, dass man entsprechenden Sonnenschutz verwendet. Es gibt diese Probleme mit der Lichtempfindlichkeit.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Schwarz, bitte.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Ich würde gerne spezifizieren: Das bezieht sich auf die chemische Natur des Moleküls. Es ist ein reduziertes Terin. Ich glaube, Herr Opladen hat auch Erfahrungen mit Biopterin. Es ist bekannt, dass diese Moleküle durch viel UV-Einstrahlung eine radikalische Reaktion auslösen könnten. Deshalb war das mit gelabelt, so habe ich das verstanden. Aber nach meinem Verständnis wurde bei keinem Patienten eine entsprechende Empfindlichkeit im Rahmen der Studie diagnostiziert. Vielleicht kann Herr Opladen dazu etwas sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Möchten Sie, Herr Opladen?

Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich denke, die Punkte sind genannt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Neugebauer, wollen wir es noch einmal versuchen? Sie sind gut zu sehen und nicht zu hören.

Frau Dr. Neugebauer (Sentynl Therapeutics): ... (akustisch unverständlich)

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Moment. Eben war etwas zu hören. – An dem ausgestellten Mikro kann es nicht liegen. Das ist die Videoverbindung. Sie versucht es deshalb über das Telefon.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, die Technik. In 95 Prozent funktioniert es, aber die 5 Prozent machen Stress. Versuchen Sie es gern.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Während wir das versuchen, kann ich noch eine Sache erwähnen. Wir sprachen über die frühe Diagnostik. Das Klinikum Heidelberg

arbeitet derzeit daran, auf Neugeborenen-Screening-Karten die Metabolite der Sulfat-Oxidase-Defizienz zu Molybdän-Cofaktor-Defizienz auszulesen, um zu prüfen, wie die Möglichkeiten der Implementation in ein Neugeborenen-Screening sind. Herr Professor Hoffmann hat mich vor einiger Zeit kontaktiert, und Kollegin Okun arbeitet daran. Ich weiß nicht, ob Herr Opladen darüber informiert ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. Frau Neugebauer, Sie sind dran.

Frau Dr. Neugebauer (Sentynl Therapeutics): Großartig, herzlichen Dank. – Ich wollte auf einige Punkte eingehen. Das eine war die Inzidenz, die nach der Literatur immer mit 200.000 bis 400.000 angegeben wird. Man muss aber klar sagen, dass es aufgrund von Founder-Mutationen starke regionale Unterschiede für diese Erkrankungen gibt, sodass wir in Berlin relativ viele mit Molybdän-Cofaktor-Mangel diagnostizieren. Wir gehen eher von ein bis zwei pro Jahr mit überhaupt Molybdän-Cofaktor ... (akustisch unverständlich) Dann wären wir eher im Bereich von – Berlin hat eine Neugeborenenrate von 40.000 ungefähr – eins zu 20.000 bis 50.000.

Das liegt daran, dass manche Regionen, Libanon, Pakistan, eine deutlich höhere Inzidenz haben als die, die wir in Deutschland sehen. Das sind aber gleichzeitig Bevölkerungsgruppen, die mehr und mehr in Deutschland vertreten sind und eine normale Krankenversicherung haben. Das heißt, das sind Patienten, die auf uns zukommen.

Das führt dazu, dass wir in den letzten zwei Jahren drei Kinder mit Molybdän-Cofaktor-Mangel gehabt haben. Das ist zum einen dieser höheren Inzidenz je nach Region geschuldet, das andere ist, dass die Awareness an peripheren Kliniken extrem gut ist. Das heißt, wenn da ein Kind mit neonatalen Krampfanfällen ist, dann wird der Sulfat – – Es gibt einen Sulfat-Test, der eigentlich aus der Bayley-Analyse ist. Der wird regelmäßig verwendet. Der kann negativ sein, und trotzdem kann das Kind einen Molybdän-Cofaktor-Defekt haben. Aber das ist ein ganz einfacher Test.

Das andere sind eine wirklich einfache klinische Laborchemie, eine Harnsäure, ein Homocystein, das eigentlich an jeder Klinik angeboten wird. Das heißt, die Kliniken sind darauf sensibilisiert, diese Kinder früh zu testen, kontaktieren uns über unseren Notfalldienst sehr schnell. Wir konnten beim letzten Kind innerhalb von 36 Stunden nach Symptombeginn eine Therapie anfangen. Das ist entscheidend dafür, wie die Prognose ist.

Wenn die Kinder 14 Tage ohne Therapie sind, dann ist die Prognose, je nachdem wie ausgeprägt der Defekt ist, schlecht. Aber wir sind in einer Zeit, in der wir selbst ohne Neugeborenen-Screening immer mehr Awareness in den doch eigentlich einfachen Kinderkliniken haben, die dann an uns als Spezialisten verweisen. Ich glaube, uns überholt ein wenig das Wissen der Kliniken, dass wir versuchen müssen, da noch schneller zu werden.

Es gibt Spezialtests wie Purine, Pyrimidine, die das Ganze festigen können. Aber der Verdacht und damit die Therapieinitiierung kann über neonatale Krampfanfälle, niedrige Harnsäure, niedriges Homocystein gestellt werden. Das sind Laborparameter, die man innerhalb von wenigen Stunden hat. Das als wichtige Aussage.

Es wurde die Frage nach den Genotyp-Phänotyp-Relationen gestellt. Ich denke, das ist dem geschuldet, dass man an sich eine niedrige Inzidenz hat. Was wir sehen, ist ganz klar wie bei anderen Stoffwechselerkrankungen auch: gleicher Genotyp macht gleichen Phänotyp. Es gibt Patienten, die eine Late-Onset-Erkrankung haben, die sich auch anders manifestiert. Die haben teilweise Krampfanfälle, aber weniger, und mehr dieses Bewegungsstörungsmuster, dass sie eine Dystonie haben, dass sie eigentlich wie eine Laktatazidose eher wie eine Mitochondriopathie teilweise wirken.

Weil immer mehr Genom-Analysen, Exom-Analysen gemacht werden, werden wir immer mehr Patienten finden, die genau diesen Late-Onset-Phänotyp haben, den man früher nicht

mit Molybdän-Cofaktor-Defekten assoziiert hat, der aber jetzt als neuer Emerging Phenotype mit dazu kommt. – Ich hoffe, man konnte es gut verstehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, Sie waren gut zu verstehen, Frau Neugebauer. Erst einmal vielen Dank. – Ich habe jetzt Herrn Kulig. Bitte.

Herr Kulig: Ich habe zwei Fragen zu den Zulassungsstudien mit Fosdenopterin. Wegen der Übersetzung müssen wir dann sehen. Erste Frage zum Outcome „Sitzen ohne Unterstützung“ im Alter von zwölf Monaten: In der Studie 201 liegen Daten von sechs der acht Personen vor. Aber zu Baseline war nur ein Kind unter zwölf Monate alt. Deshalb fragen wir uns: Wo kommen die Daten „Sitzen zum Monat 12“ der anderen fünf Kinder her? Wie wurden diese erhoben?

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): Ich will es versuchen. Bitte stellen Sie die Frage sonst in Teilen noch einmal, wenn ich irgendetwas vergesse. Die erste Frage von Herrn Kulig aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss bezieht sich auf – Ich glaube die erste Studie –

Herr Kulig: Genau, 201-Studie.

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): In der 201-Studie sind zunächst sechs Kinder, wenn ich das richtig sehe, eingeschlossen. Aber nur ein Kind ist reported zum Thema Sitzen. Ja? So habe ich es richtig verstanden.

Herr Kulig: Genau.

Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics): Es war eine Switch-Studie, die hier stattgefunden hat. Das Ganze hängt auch damit zusammen, dass – In der Studie 202 war das unabhängige Sitzen ein primärer Endpunkt, ein wesentlicher Endpunkt. Das war, wenn ich es richtig verstehe, kein Key-Endpoint. In der 201-Studie war das unabhängige Sitzen Teil der Sicherheitsdaten, der Sicherheitsaspekte, die untersucht wurden, und nicht ein Kernendpunkt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Kulig, ist das soweit okay, oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Kulig: Ja, das ist erst einmal okay. Aber wir haben für dieses Bayley-Instrument nur eine Person gefunden, daher ist die Frage noch nicht ganz geklärt, aber danke für Ihre bisherige Antwort.

Bei der zweiten Frage geht es um die Switching-Studie, die 501. Das ist eine retrospektive Datenerhebung, die dieser zugrunde liegt. Wir möchten gerne wissen: Diese Patienten wurden in diesem Patient-Treatment-Plan eingeschlossen, die bis Ende Dezember 2013 mit diesem Vorgängermolekül behandelt wurden. Uns ist aber unklar, ab wann und bis zu welchem Zeitpunkt diese Daten extrahiert wurden, wie lange diese Personen beobachtet wurden. Wir haben kaum Angaben zu dieser retrospektiven Datenbasis. Können Sie dazu ausführen oder gegebenenfalls Angaben nachreichen?

Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics): Die Daten wurden retrospektiv berichtet, also zurückliegend ab dem Zeitpunkt, an dem eine Einwilligung erteilt wurde – In der medizinischen Historie, in der Studie 201, sind Daten eingeflossen, so habe ich es verstanden.

Herr Kulig: Direkte Nachfrage: Das Studiendesign ist uns klar, aber die Frage ist: Weil wir auf Endpunkte zu bestimmten Zeitpunkten achten, möchten wir gerne wissen, wie lange diese Kinder beobachtet sind, um überhaupt zu wissen, wenn ein Endpunkt erhoben wurde, wie alt die Kinder sind. Wie lange ist diese Beobachtungszeit? Das ist die Frage, nicht unbedingt das Studiendesign, das haben wir auch in der Nutzenbewertung geschrieben.

Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics): Da es sich um eine Datenerhebung handelt, die rückwärtsgewandt ist, sind alle Daten ab dem Zeitpunkt der Geburt eingeflossen, sobald ein informed consent, eine Einwilligung, erteilt wurde, bei einem elfjährigen Kind elf Jahre, bei

einem fünfjährigen Kind fünf Jahre. Auch die Daten, die zum Geburtsvorgang erhoben wurden, sind eingeflossen.

Herr Kulig: Gut. – Ich habe noch Fragen zur natürlichen Verlaufskohorte der Studie 502: Bei den Kindern, die noch lebten, also die prospective analysis set, wurde das Überleben durch einen jährlichen telefonischen Kontakt erhoben. Meine Frage lautet: 13 dieser 14 Kinder wurden zensiert. Wir möchten gerne wissen, warum diese Kinder nicht weiter beobachtet wurden. In der Studie, im Studienplan, im Studienprotokoll wurde beschrieben, dass sie bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erhoben wurden. Wir möchten gerne wissen, warum diese 13 Kinder nicht länger beobachtet wurden, als wir Angaben haben. Wir haben Angaben wohl nur von ungefähr drei bis 400 Tage lang und nicht länger.

Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics): Diese Studie ist von vornherein auf ein Jahr angelegt gewesen. Es waren nicht telefonische Kontakte, sondern die kamen quartalsweise in die Klinik. Die FDA hat darum gebeten, dass diese Studie fortgeführt wird, aber das war schwierig, weil es wegen der COVID-19-Pandemie nicht möglich war, das Follow-up zu machen.

In den Ausführungen zur Sicherheit werden dazu Ausführungen gemacht. Es ist so, dass es bei sechs Patienten ein Follow-up gab, wenn ich es richtig verstanden habe, und drei davon waren verstorben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Natz. – Frau Neugebauer, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Dr. Neugebauer (Sentynl Therapeutics): Ich kann über die Studie berichten, aber ich glaube, ich kann sehr gut über den natürlichen Krankheitsverlauf berichten. Patienten, sowohl mit Molybdän-Cofaktor Typ A spät oder nicht behandelt als auch mit den anderen Molybdän-Cofaktor-Defekten, haben nicht nur eine hohe Mortalität, ein Teil verstirbt innerhalb der ersten Lebensmonate. Aber bei denen, die überleben, ist eine ganz hohe Morbidität. Diese Kinder haben eine hohe Hospitalisierungsrate, weil sie mit Status dystonicus kommen, weil sie mit Krampfanfällen kommen, die schwer bis gar nicht zu behandeln sind, weil sie Schmerzempfinden haben, was zum Teil durch diese Sulfid-Intoxikation zustande zu kommen scheint.

Die Alternative für Molybdän-Cofaktor Typ A ist eine rein palliative Versorgung, wenn man nicht Fosdenopterin – – Leider ist das die einzige Therapie, die man für die anderen MoCo-Defekte hat. Diese rein palliative Versorgung ist aber, selbst wenn man das beste Setting hat, mit einem Kinderpack-Team, das einmal pro Woche dort vorbeikommt, wirklich schwierig. Diese Kinder werden häufig stationär aufgenommen, weil die Bewegungsstörungen so stark sind, dass sie dadurch schwere Rhabdomyolysen, schweren Muskelverfall haben. Trotz umfassender Behandlung sind die Krampfanfälle schwer zu behandeln.

Es gibt Therapieansätze mit Pyridoxin und den normalen Antikonvulsiva. Das ist aber alles nicht wirklich hilfreich, sodass die Kinder im Vergleich mit anderen neuropädiatrischen Patienten, und ich denke, dazu kann sich Thomas Opladen gut äußern, sehr viel im Krankenhaus sind. Ich glaube, das geht aus der Studie zum Teil nicht richtig hervor, weil andere Endpunkte als die Hospitalisierung gewählt wurden. Es war in den Fragen, fand ich, noch nicht so klar, wie schwer diese Kinder tatsächlich betroffen sind, die nicht behandelt werden oder die nicht zu behandeln sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Opladen, können Sie dazu noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich glaube, vieles Richtige wurde gesagt. Es ist ganz wichtig zu verstehen, dass das hochkranke Kinder kurz nach der Geburt, mit einem sehr breiten, intensiven neurologischen Phänotyp sind. Letztendlich wird die Diagnostik auf den Weg gebracht. Was immer parallel erfolgen muss, sind Therapieansätze. Ich glaube,

das, was Frau Dr. Neugebauer sagt, ist vollkommen richtig. Es gibt Versuche mit einem Standardvorgehen, das man vielleicht bei einem Kind mit einer schweren epileptischen Enzephalopathie machen würde. Dazu gehören NMDA-Rezeptor-Antagonisten, mit denen man versucht, die Gesamterregung des Gehirns etwas zu reduzieren. Es gibt verschiedene zugelassene oder im Bereich der individuellen Heilversuche befindliche Medikamente. Das ist ausprobiert und publiziert worden und hat letztendlich nicht funktioniert.

Neuroprotektive Ansätze, die auch immer diskutiert werden, sind zum Beispiel Kühlung, wie man das bei schweren Asphyxien macht. Auch da gibt es wenig. Das heißt, der Hauptbenefit einer neuen Therapie ist, dass man sehr spezifisch und genau auf diese Krankheit eingehen kann und recht früh, wie Herr Schwarz gesagt hat, diesen Krankheitsverlauf in den schwerkranken Kindern unterdrücken kann. – Ansonsten stimme ich dem zu, was Frau Neugebauer gesagt hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wir haben eine Frage von Frau Schultz vom GKV-SV.

Frau Schultz: Ich möchte mich an den anwesenden Kliniker bzw. die anwesende Klinikerin wenden. In der Nutzbewertung wurde darauf eingegangen, dass in den Studiendaten nur das Matching anhand des Genotyps vorgenommen wurde, was eher kritisiert wurde, da es sich nur um ein Merkmal handelt und, wie wir vorhin kurz besprochen haben, gerade diese Korrelation zwischen dem Genotyp und Phänotyp, zumindest wenn man den EPAR liest, nicht eindeutig ist bzw. sogar infrage gestellt wird.

Deshalb wäre meine Frage, ob es möglicherweise andere Matching-Faktoren oder andere Merkmale gibt, die man hier hätte einbeziehen können, die man in dem Matching-Verfahren hätte berücksichtigen können. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen, Herr Opladen?

Herr Prof. Dr. Opladen (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich kenne die Studien und das Matching-Verfahren nicht, dazu kann ich nichts sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Neugebauer, bitte.

Frau Dr. Neugebauer (Sentynl Therapeutics): Ich glaube, eine der Hauptprognosen ist das Alter der Manifestation. Hat man eine neonatale Enzephalopathie, hat man Krampfanfälle am zweiten oder dritten Lebenstag, dann ist das ganz klar ein schwerer Phänotyp. Die Patienten unterscheiden sich in der Krankheitsschwere nicht sonderlich, sondern es kommt darauf an, wann man ihn behandeln kann, welche eventuell entgiftenden Therapien kann man vorher – Auch Dialyse wird als Bridging-Therapie diskutiert, bis man Fosdenopterin einsetzen kann. Aber ich glaube, das ist der beste Matching-Faktor. Wie ist die Klinik? Sind das Kinder, die sich innerhalb der ersten Lebensstage manifestieren, oder welche, die mit mehreren Lebensmonaten oder mit Jahren die ersten Symptome zeigen, die deutlich unterschiedlich sind als diese Enzephalopathie.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Neugebauer. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Ich habe noch eine letzte Frage zu dem Genotyp-Matching zwischen der natürlichen Verlaufskohorte und den Kindern, die mit Fosdenopterin behandelt wurden. In der natürlichen Verlaufskohorte gab es 37 Kinder mit dem Genotyp, also Molybdän-Cofaktor Typ A, die hätten gematcht werden können. Mit Fosdenopterin wurden aber nur 14 der 15 Kinder gematcht. Können Sie sagen, warum ein Kind in der natürlichen Verlaufskohorte nicht gematcht werden konnte?

Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics): Bei diesem Kind war das Reporting zu spät. Man hat aber die Daten analysiert, man hat das Matching auch gemacht, aber das Ganze kam nach dem Zulassungsantrag. Man hat das aber dennoch, glaube ich, mitgeteilt. Das Matching hat stattgefunden, aber es war zu spät, und man hat es dennoch an die EMA weitergereicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Kulig, soweit okay?

Herr Kulig: Ja. Wir haben es im Dossier aufbereitet nicht gefunden, aber es ist erst einmal soweit okay. Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Hälbig.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Niemann. Ich habe eine Nachfrage zu dem Punkt, der gerade adressiert wurde, nämlich Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Wir haben mitgenommen, dass der EPAR das anders einschätzt als Frau Neugebauer. Die Ausführungen im EPAR sprechen von Late-Onset-Formen, Patienten, die auch in der Kohorte hier abgebildet sind, und diskutieren die mögliche Relevanz von epigenetischen Faktoren. Wenn das der Fall ist, wenn wir das in Anschlag bringen müssen, dann haben wir ein Problem bezüglich des Matchings. Das Matching erfolgte anhand des Genotyps. Keine anderen sonstigen Merkmalausprägungen wurden verwendet.

Vor dem Hintergrund ist es extrem problematisch, diese letztlich nicht randomisierten Vergleiche anzuschauen, wenn wir nicht sicher sind, dass eine klare eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation da ist. Das heißt, wir haben hier Aussagen, die nicht gut miteinander zu vereinbaren sind, nämlich einerseits die Problematisierung durch den EPAR und auf der anderen Seite die Aussagen in der klinischen Situation.

Es wäre extrem wichtig, wenn wir das auflösen könnten, weil das unseres Erachtens der Kern der Frage ist, inwieweit wir das Matching und tatsächlich den Vergleich überhaupt irgendwie betrachten können. Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Natz.

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): War das eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer? Wollen Sie die Frage vielleicht noch einmal kürzer und prägnanter stellen? Es ist es eine Frage, ja? Sollen wir das weitergeben?

Herr PD Dr. Hälbig: Ich kann das gerne noch einmal wiederholen. Das ist eine Frage an die Kliniker und an die Grundlagenwissenschaftler, aber im Prinzip an die Kliniker. Wie stellt sich die Genotyp-Phänotyp-Relation dar? Ist die eineindeutig oder nicht? Ich stelle diese Frage, weil wir aus dem EPAR entnehmen, dass es unterschiedliche Formen, unter anderem Late-Onset-Patienten, gibt. Das weist darauf hin, dass diese Korrelation nicht eindeutig ist.

Es wird zweitens darüber gesprochen, dass epigenetische Faktoren neben dem Genotyp hier relevant sind. Wir haben die Ausführungen der Kliniker so verstanden, dass sie dem widersprechen würden. Eine Klärung dieses Widerspruchs wäre für uns sehr hilfreich. Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Natz, Herr Schwarz hat sich gemeldet.

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): Wunderbar. Ich wollte es nur für die englischsprachigen Kollegen übersetzen, aber bitte.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Ich wollte nur unterstützen. Herr Dr. Natz, wenn Sie mit der Übersetzung – – Ich weiß nicht, ob das rechtlich – – Sie sind wahrscheinlich der unabhängige Übersetzer.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wir machen es wie folgt:

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Deshalb machen Sie erst einmal die Übersetzung, und ich würde es dann ergänzen.

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): Alles klar. Ich übersetze das in aller Kürze.

Frau Dr. Squires (Sentynl Therapeutics): Ich bin nicht sicher, was Sie fragen. Ich brauche mehr Informationen dazu.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Wir haben eine Natural History-Studie, in der auch Patienten sind, die eine spätere, eine verzögerte Verlaufsform haben. Wir haben in der

Gruppe der behandelten Patienten nicht für alle Patienten eine exakte genotypische Paarung innerhalb der Kohorte, für einige schon, aber nicht für alle. Die, wie ich am Anfang schon gesagt habe, Patienten, die eine bestimmte Mutation im MOCS1-Gen haben, haben einen kompletten Funktionsverlust. Das sind alle Patienten, die die klassische Verlaufsform haben, während Patienten mit einer verzögerten Verlaufsform ein wenig Restaktivität haben, sage ich einmal platt. Das heißt, die Mutationen sind nicht zu 100 Prozent funktionsauslöschend. Es können dann noch 1, 2 Prozent gefunden werden. Aber von einer epigenetischen Modulation ist mir nichts bekannt und wurde in der Literatur nie berichtet. Das scheint mir ein neuer Aspekt zu sein.

(Herr Professor Dr. Schwarz führt in Englisch aus.)

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Okay, das war Herr Professor Schwarz. – Ich würde Sie, Herr Natz, jetzt bitten, das mit der Übersetzung der Antwort zu Ende zu bringen. Frau Neugebauer hat sich auch gemeldet.

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): Ich denke, die Antwort – – Soll ich die noch einmal übersetzen? Herr Professor Schwarz hat im Grunde genommen schon alles übersetzt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Dann ist das okay. – Frau Neugebauer.

Frau Dr. Neugebauer (Sentynl Therapeutics): An sich kann ich das, was Herr Schwarz berichtet hat, eins zu eins unterschreiben. Ich überblicke vielleicht nicht die ganze Literatur, aber mir sind keine epigenetischen Faktoren bekannt. Das, was wir klinisch sehen, ist eine sehr gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation mit bestimmten Founder-Mutationen, die zur Loss of function führen und damit immer diese neonatale Enzephalopathie haben.

Soweit ich die Literatur von den Fallberichten, die vorhanden sind, überblicke, stimmt das auch mit der Literatur überein, sodass ich nicht genau weiß, wie die andere Einschätzung zustande kam, dass es unterschiedliche Verläufe mit unterschiedlichen Genotypen gibt. Das mag immer so sein, weil andere Faktoren mit hineinspielen. Wann wurde behandelt? Wie wurde behandelt? Welche anderen Therapien nutzt man mit? Wie alt waren die Kinder zur Geburt? Oder welche neonatalen Krisen hatten sie auch jenseits davon? Wie war die Adaptation? Das kann man nicht ausschließen, denke ich. Aber an sich finde ich, für eine Stoffwechselerkrankung ist das eine sehr klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei diesen Patienten. Mir wäre nichts anderes bewusst.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Neugebauer. – Herr Hälbig, ist das für Sie soweit geklärt oder auch nicht?

Herr PD Dr. Hälbig: Ich glaube, wir kommen hier nicht weiter. Aber ich danke für die Ausführungen. Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich frage jetzt noch einmal: Sind noch Fragen zu stellen? Ist noch etwas offen? Möchte jemand noch eine Frage stellen? – Das ist der letzte Aufruf. Wenn wir keine Fragen mehr haben, erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung oder das, was ihm wichtig ist, zusammenzufassen. Ich weiß nicht, Herr Dr. Natz, wollen Sie das wieder machen? Oder wie ist das vorgesehen?

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): Ich bin nur als Übersetzer dabei. Deshalb, weiß ich nicht, ich würde es fast – – Herr Professor Schwarz, darf ich es an Sie übergeben, die Frage, dass Sie die wesentlichen Punkte aus Ihrer Sicht noch einmal zusammenfassen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Schwarz.

Herr Prof. Dr. Schwarz (Sentynl Therapeutics): Dann versuche ich, zusammenzufassen, dass wir hier eine sehr schwer verlaufende neuroenzephalopathische Stoffwechselerkrankung haben, die zu vielen klinischen Komplikationen führt. Wir haben eine kleine Gruppe, die mit einer verspäteten Form berichtet wird, die klinisch ein anderes Bild hat. Die Grundlage der

Therapie hat eine klare Kausalität. Es wird das zurückgeführt, was aufgrund der Mutation nicht mehr im Patienten gebildet wird, nämlich das cPMP, Fosdenopterin bezeichnet.

Die Studienergebnisse wurden im Vergleich zu einer natürlichen Verlaufskohorte präsentiert, die in Teilen ein eindeutiges Genotyp-Match zwischen den Behandelten und den Patienten in der natürlichen Historie haben. Das sind zum Beispiel die Geschwisterkinder in verschiedenen Familien. Aber es gibt auch Patienten, die einen anderen Genotyp haben. Aber der ist, und so hat das Frau Neugebauer bestätigt – – Wenn es sich um einen schweren Phänotyp handelt, ist das ein klares Korrelat, dass diese Mutationen alle zum gleichen Funktionsverlust des MOCS1-Proteins führen und dementsprechend die schwere Verlaufsform der Molybdän-Cofaktor-Defizienz hervorrufen und dadurch im Prinzip – ich spreche für Sentynl, obwohl ich nicht direkt Sentynl-Vertreter bin – der Weg des Vergleichs zwischen einer natürlichen Kohorte und der kleinen behandelten Kohorte der einzig gangbare Weg scheint, hier die klinischen Erfolge oder die klinischen Resultate klar zu demonstrieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Schwarz. – Damit sind wir am Ende unserer Anhörung. Wir werden das, was wir heute gehört haben, im Unterausschuss Arzneimittel diskutieren, bewerten und zu entsprechenden Schlussfolgerungen kommen. Herr Professor Opladen, ich danke Ihnen herzlich, dass Sie uns als Kliniker von außen mit Ihrer Expertise unterstützt haben. Vielen Dank. Ich danke allen Teilnehmern, auch den wissenschaftlichen Vertretern der Firma Sentynl für ihre Beteiligung. Habe ich das richtig verstanden, Herr Natz, dass die Firma aus den Vereinigten Staaten zugeschaltet war?

Herr Natz (Dolmetscher Sentynl Therapeutics): Genau.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Damit beenden wir diese Anhörung, wünschen Ihnen einen schönen Resttag und eine gute Woche. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:18 Uhr