

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fosdenopterin (Nulibry®)
Sentynl Therapeutics, Inc.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 11.03.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 8 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 9 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 10 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 16 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 18 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 20 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 8 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 9 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17 |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 18 |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 18 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 19 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ASK | Arzneistoffkatalog-Nummer |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BMI | Body-Mass-Index |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| cPMP | Zyklisches Pyranopterinmonophosphat |
| FAS | Vollständiger Analysesatz (Full Analysis Set) |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GMAS | Genotypgematchter Analysesatz (Genotype-Matched Analysis Set) |
| GMFCS | System zur Klassifizierung der grobmotorischen Fähigkeiten (Gross Motor Function Classification System) |
| MAA | Antrag auf Marktzulassung (Marketing Authorisation Application) |
| MoCD | Molybdän-Cofaktor-Mangel |
| MoCo | Molybdän-Cofaktor |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SUE | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| SmPC | Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Summary of Product Characteristics) |
| SSC | S-Sulfocystein |
| TEAE | Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung auftreten (Treatment-Emergent Adverse Events) |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Sentyln Therapeutics |
| Anschrift: | 420 Stevens Ave #200 Solana Beach CA 92075 USA |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | TMC Pharma (EU) Limited |
| Anschrift: | 7a Durands Court 45 Parnell Street Waterford X91 P381 IRLAND |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--|
| Wirkstoff: | Fosdenopterin |
| Handelsname: | Nulibry® |
| ATC-Code: | A16AX19 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 43416 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 19473729 |
| ICD-10-GM-Code | E61.5 Molybdänmangel E72.1 Störungen des Stoffwechsels schwefelhaltiger Aminosäuren |
| Alpha-ID | I120056 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| Nulibry wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A. | 15.09.2022 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| Nicht zutreffend. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Abkürzung | |
| A | Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A | <p>Durch Anerkennung von Fosdenopterin als Orphan-Drug (Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 der Verfahrensordnung [VerfO] des Gemeinsamen Bundesausschusses [G-BA] zugelassen ist) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung vom 15. September 2022 als belegt.</p> <p>Für Fosdenopterin muss der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachgewiesen werden.</p> |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> | | |

Aktuell gibt es keine speziellen Therapien für MoCD Typ A. Patienten wurden bislang lediglich symptomatisch behandelt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1.500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Fosdenopterin ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer ultraseltenen Erkrankung. Fosdenopterin erhielt die Orphan-Drug-Designation von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am 20. September 2010 (EU/3/10/777). Der Zusatznutzen von Fosdenopterin gilt durch diese Designation als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Die Nutzenbewertung von Fosdenopterin basiert auf der integrierten Analyse der Studien MCD-501, MCD-201, MCD-202 und MCD-502, die in die Zulassung eingeflossen ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A: MoCD Typ A

Fosdenopterin wurde der Orphan-Drug-Status zur Behandlung von MoCD Typ A erteilt. Dieser Status wird Arzneimitteln gegeben, die zur Behandlung seltener Erkrankungen vorgesehen sind. Der „Zusatznutzen“ von Fosdenopterin gilt durch diese Orphan-Drug-Designation als implizit anerkannt. Entsprechend besteht keine Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen für den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 3.

Die integrierte Analyse der einarmigen Studien MCD-501, MCD-201 und MCD-202 und der Verlaufsstudie MCD-502 liefert eine umfassende Bewertung von Fosdenopterin. Die Analyse umfasst Daten zu 15 behandelten und 37 unbehandelten Patienten.

Die folgende Tabelle 1-1 bietet einen Überblick über die Ergebnisse der im Antrag vorgelegten zentralen patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 1-1: Überblick über die Ergebnisse der zentralen patientenrelevanten Endpunkte

| Endpunkte | Beschreibende Statistik | | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|-------------------------|-------------------------|--|
| | Mit cPMP behandelt | Verlaufskontrollkohorte | |
| <i>Mortalität</i> | | | |
| Todesfälle bis Datenschnitt | 2/15 (13,3 %) | 24 (64,9 %) | Nachweis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens |
| <i>Morbidität</i> | | | |
| MoCD-assoziierte Biomarker (Veränderung bis zum letzten Termin) | | | |
| SSC/Kreatinin | -157,7 % (253,06) | 24,8 % (104,61) | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkte | Beschreibende Statistik | | | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------|--|
| | Mit cPMP behandelt | Verlaufskontrollkohorte | | |
| Xanthin/Kreatinin | -223,9 % (161,43) | 28,6 % (150,65) | | Nachweis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens |
| Harnsäure/Kreatinin | 77,6 % (439,81) | -67,7 % (188,42) | | |
| Nahrungsaufnahmemuster (Anzahl der Patienten mit Nahrungsaufnahme über den Mund) | 9/15 (57,1 %) | 30,3 % (10/33) | | Nachweis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens |
| Wachstumsparameter (mediane z-Scores bei der letzten Beurteilung) | | | | Nachweis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens |
| Körpergewicht | -0,34 | -0,63 | | |
| Körpergröße | -0,86 | -1,37 | | |
| Kopfumfang | -0,70 | -1,91 | | |
| Entwicklungs- und Funktionalitätsbeurteilungen | | | | Nachweis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens |
| GMFCS-E&R (Anzahl der Patienten mit uneingeschränkter Ambulation [Stufe I im GMFCS] beim letzten Termin) | 5/10 (50 %) | 1/11 (9,1 %) | | |
| Sitzen ohne Hilfe (Anzahl der Patienten, die gemäß Item 26 im Bayley Scale im Alter von 12 Monaten 30 Sekunden ohne Hilfe sitzen können) | 3/7 (42,9 %) | 3/27 (11,1 %) | | |
| Anfallsstatus (Anzahl der Patienten, die beim letzten Termin anfallsfrei waren) | 6/15 (40 %) | 3/37 (8,1 %) | | Nachweis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens |
| Neurologische Untersuchungen (normale Ergebnisse beim letzten Termin) | | | | Nachweis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens |
| Spontanbewegungen | 5/14 (35,7 %) | 5/37 (13,5 %) | | |
| Rumpftonus | 3/14 (21,4 %) | 3/37 (8,1 %) | | |
| Extremitätentonus | 1/14 (7,1 %) | 1/37 (2,7 %) | | |
| Tiefe Sehnenreflexe | 5/14 (35,7 %) | 3/37 (8,1 %) | | |
| Neuroimaging (normale Befunde im Neuroimaging) | | | | Nachweis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens |
| Erster Termin | 1/14 (8,3 %) | 4/37 (10,8 %) | | |
| Letzter Termin | 2/14 (14,3 %) | 2/37 (5,4 %) | | |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | Nachweis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens |
| | MCD-501 | MCD-201 | MCD-202 | |
| Beliebiges TEAE | 9 (90,0 %) | 8 (100,0 %) | 3 (100,0 %) | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkte | Beschreibende Statistik | | | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|-------------------------|-------------------------|------------|---|
| | Mit cPMP behandelt | Verlaufskontrollkohorte | | |
| Beliebiges behandlungsbedingtes TEAE | NV | 3 (37,5 %) | 0 | |
| Beliebiges schweres TEAE ^a | NV | 5 (62,5 %) | 2 (66,7 %) | |
| Beliebiges SUE | 8 (80,0 %) | 7 (87,5 %) | 2 (66,7 %) | |
| Beliebiges behandlungsbedingtes SUE | 1 (10,0 %) | 0 | 0 | |
| Beliebiges TEAE mit Todesfolge | 2 (20,0 %) | 0 | 0 | |
| Beliebiges TEAE mit nachfolgender Dosismodifizierung | 0 | 0 | 0 | |
| Beliebiges TEAE mit nachfolgendem Behandlungsabbruch | 0 | 0 | 0 | |

Abkürzungen: GMFCS-E&R: Gross Motor Function Classification System-Expanded & Revised; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel; SSC: S-Sulfocystein; UE: unerwünschtes Ereignis; WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Abkürzung | |
| A | Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A | Ja |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Patienten mit MoCD Typ A, die mit Fosdenopterin/rcPMP behandelt wurden, überlebten signifikant länger im Vergleich zu Patienten in der Verlaufsstudie und im Vergleich zu den genotypgematchten Kontrollen

Im Vergleich zur Verlaufskohorte, in der eine signifikante Anzahl an Patienten verstorben war, umfasste die behandelte Population einen höheren Anteil an Patienten, die am Datenschnitt noch lebten und behandelt wurden, was darauf hinweist, dass Fosdenopterin die Lebensdauer von Betroffenen mit MoCD Typ A verlängern kann.

Im Einklang mit dem bekannten Wirkmechanismus führte die Substratersatztherapie mit Fosdenopterin/rcPMP zu einer raschen und nachhaltigen Senkung der Spiegel neurotoxischer Sulfite

Fosdenopterin/rcPMP senkte den SSC-Spiegel unter den pathologischen Spiegel und hielt damit die mit einer Sulfittoxizität assoziierte Neurodegeneration auf. Die Senkung der MoCD-assoziierten Biomarker zeigt nicht nur ein objektives Ansprechen auf das Arzneimittel, sondern ist für den Patienten klinisch äußerst bedeutsam.

Patienten, die Fosdenopterin/rcPMP erhielten, konnten bei der letzten Beurteilung eher Nahrung über den Mund aufnehmen als Patienten in der unbehandelten Kontrollgruppe

Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme über den Mund sind eine der ersten häufig berichteten präsentierten Symptome bei Kleinkindern mit MoCD Typ A. Diese Schwierigkeiten schreiten oft bis zur Unterstützung der Nahrungsaufnahme über nasogastrale oder gastrostomische Sonden fort. Diese Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme über den Mund schreiten oft fort, bis eine Unterstützung der Nahrungsaufnahme über nasogastrale oder gastrostomische Sonden erforderlich ist.

In der behandelten Kohorte war die mediane Zeit bis zur dauerhaften nicht oralen Ernährung signifikant verzögert. Das zeigt, dass Patienten durch Fosdenopterin längere Zeit Nahrung über den Mund aufnehmen konnten und damit einen geringeren Bedarf an nicht oralen Ernährungsinterventionen hatten. Dieses Ergebnis kann den Lebensalltag der Patienten erleichtern und die Belastung der Betreuungspersonen mindern. Auch eine vielseitigere Ernährung ist möglich, und das inhärente Infektionsrisiko durch nasogastrale und gastrostomische Sonden wird gesenkt.

Bei Patienten mit MoCD Typ A, die mit cPMP behandelt wurden, waren die Gewichtszunahme, das Wachstum und die Zunahme des Kopfumfangs näher an den Werten von Gleichaltrigen, und diese Patienten waren weniger wahrscheinlich mikrozephal, jeweils im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollpatienten

Insgesamt konnten Patienten mit MoCD Typ A, die mit Fosdenopterin/rcPMP behandelt wurden, weiterhin an Gewicht zunehmen, wachsen und einen eher normalen Kopfumfang erreichen, im Vergleich zu den unbehandelten Patienten, die eher deutlich unter der Wachstumskurve Gleichaltriger lagen. Im Allgemeinen war das Wachstum von Patienten, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Fosdenopterin/rcPMP behandelt wurden, näher an dem von Gleichaltrigen als das Wachstum der unbehandelten Kontrollpatienten.

Die Behandlung mit Fosdenopterin/rcPMP führte zu einer verbesserten grobmotorischen Funktion bei Patienten mit MoCD Typ A, wobei behandelte Patienten im Vergleich zu den Patienten in der unbehandelten Kontrollgruppe eher gehfähig waren und eher ohne Hilfe sitzen konnten

Fosdenopterin/rcPMP hat nachweislich positive Auswirkungen auf die grobmotorische Funktion, wobei behandelte Patienten (insbesondere Patienten mit früher Erstmanifestation der Erkrankung) im Vergleich zu den Verlaufskontrollen eine bessere motorische Funktion zeigten. Ein größerer Anteil der behandelten Patienten konnte einen Gehfähigkeitsstatus ohne Einschränkungen erreichen, was auf verbesserte Mobilität und motorische Fähigkeiten hinweist.

Die Behandlung mit Fosdenopterin/rcPMP führte zu besseren Entwicklungsergebnissen bei Patienten mit MoCD Typ A im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollpatienten

Fosdenopterin/rcPMP zeigte potenzielle Verbesserungen in den Domänen Kognition, Feinmotorik und Grobmotorik in den Beurteilungen nach den Bayley Scales of Infant and Toddler Development und der WPPSI, im Gegensatz zur erfassten Niederfunktionalität in der Verlaufskontrollgruppe. Fosdenopterin/rcPMP kann eine verbesserte kognitive Entwicklung mit sich bringen, die über das nach der natürlichen Krankheitsprogression zu erwartende Ausmaß hinausgeht.

Behandlung mit Fosdenopterin/rcPMP führte zu Verbesserungen bei neurologischen Untersuchungen

Trotz der Prävalenz von neurologischen Schäden zur Baseline zeigten behandelte Patienten Verbesserungen bei verschiedenen neurologischen Parametern, was auf einen positiven Einfluss auf den allgemeinen neurologischen Status von Patienten mit MoCD Typ A hindeutet. Ein verbesserter neurologischer Status kann möglicherweise den Bedarf an Interventionen zur Linderung neurologischer Symptome senken.

Die entscheidende Bedeutung der Einleitung einer Therapie so bald wie möglich nach der Geburt wurde bestätigt

Patienten, deren Behandlung mit Fosdenopterin/rcPMP innerhalb von 14 Tagen nach der Geburt eingeleitet wurde, erreichten klinisch bedeutsamere Ergebnisse im Vergleich zu Patienten mit Behandlungseinleitung nach diesem Zeitpunkt. Patienten, deren Behandlung innerhalb von 14 Tagen nach der Geburt eingeleitet wurde, konnten eher Nahrung über den Mund aufnehmen (63,6 % vs. 0 %), waren eher gehfähig (57,1 % vs. 0 %) und konnten eher ohne Hilfe sitzen (85,7 % vs. 0 %) als Patienten mit Behandlungseinleitung > 14 Tage nach der Geburt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Fosdenopterin bewirkt wahrscheinlich einen nachhaltigen Behandlungseffekt; ein Nachlassen der Wirkung ist nicht zu erwarten**

Die Wirkungsweise von Fosdenopterin besteht darin, die für die Bildung des Molybdän-Cofaktors erforderliche Komponente zu ersetzen. Ein Nachlassen der Wirksamkeit ist daher nicht zu erwarten.

Zusammenfassung der klinischen Sicherheit

Fosdenopterin/rcPMP zeigte ein tragbares Sicherheitsprofil, wobei die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse durch Zentralvenenkatheter-Komplikationen sowie durch bei gesunden Kindern gängige Atemwegs- und Virusinfektionen bedingt waren. Da Fosdenopterin von der Struktur her mit rcPMP identisch ist, steht das erwartete Sicherheitsprofil im Einklang mit Beobachtungen aus klinischen Studien.

Fazit

Auf der Grundlage der Ergebnisse der integrierten Analyse bietet Fosdenopterin einen **erheblichen medizinischen Zusatznutzen** sowohl in der Kategorie Mortalität als auch in der Kategorie Morbidität.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1.500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Laut Marktzulassung wird Fosdenopterin angewendet zur Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1.500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

MoCD Typ A verursacht eine irreversible Neurodegeneration, die eine Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS) und eine Hirnatrophie nach sich zieht. Bei Patienten mit MoCD Typ A kommt es zu Krampfanfällen, Fütterungsstörungen, versäumten Entwicklungsmeilensteinen, psychomotorischen Auffälligkeiten und neurologischen Beeinträchtigungen. Bei den meisten Patienten kommt es zu frühzeitiger Mortalität mit einer voraussichtlichen Lebensdauer von etwa 36 Monaten. Die Überlebenden leiden in der Regel an einer zunehmenden neurologischen Verschlechterung, die zu versäumten Entwicklungsmeilensteinen und oft zu Bettlägerigkeit führt.

Aktuell gibt es keine krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen für MoCD Typ A in Deutschland. Verfügbare Interventionen wie Antikonvulsiva und schwefelarme Ernährung verbessern die kurz- oder langfristigen Ergebnisse für die Patienten nur geringfügig oder gar nicht. Die mangelnde Fähigkeit der aktuellen Interventionen, die zugrunde liegende Pathophysiologie aufzuhalten oder zu verändern, beeinträchtigt nicht nur die klinischen Ergebnisse für Patienten mit MoCD Typ A, sondern bedeutet auch eine signifikante Belastung des Gesundheitssystems. Es besteht ein eindeutiger dringender ungedeckter Bedarf an einer optimalen Intervention mit einer Therapie, die auf die eigentlichen Ursachen von MoCD Typ A abzielt und einen nachhaltigen und klinisch bedeutsamen Nutzen für Patienten bietet.

Die Substratersatztherapie mit Fosdenopterin bietet eine exogene Quelle für zyklisches Pyranopterinmonophosphat (cPMP), wodurch die MoCo-Synthese wiederhergestellt wird. Fosdenopterin würde die erste krankheitsmodifizierende Therapie in Deutschland sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fosdenopterin wird durch Daten zu 15 behandelten Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und 37 Verlaufskontrollen gestützt. Die Behandlung mit Fosdenopterin zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, gestützt von positiven Auswirkungen auf Wachstum, motorische Funktion und Krankheitsbiomarker. Die Einführung von Fosdenopterin in die klinische Praxis würde eine wesentliche Verbesserung für Patienten mit MoCD Typ A darstellen, da die Therapie nachweislich zu Verbesserungen des Gesamtüberlebens führt und das Potenzial für eine Erhöhung der HRQoL hat.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Nach Kenntnis des Unternehmens sind zum Antragsdatum keine Patienten mit MoCD Typ A in Deutschland bekannt.

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|---|--|
| Kodierung ^a | Abkürzung | |
| A | Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A | 2 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Abkürzung | | | |
| A | Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A | Patienten mit MoCD Typ A | Erheblich | 2 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Weitere Informationen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten sind Modul 3 A, Abschnitt 3.3 zu entnehmen.

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|---|---|
| Kodierung ^a | Abkürzung | |
| A | Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A | Minimum: € 595.979,3 Maximum: € 4.767.834,4* |
| * Therapieregime auf Grundlage der Fachinformation und der Zulassungsstudien. Die Dosierung ist abhängig von Gewicht und Alter, basierend auf der Gewichtskurve des 25. Perzentils. Fosdenopterin wird einmal täglich über einen lebenslangen Zeithorizont verabreicht. Geöffnete Durchstechflaschen dürfen nicht aufbewahrt und nicht am nächsten Tag aufgebraucht werden. Es ist daher mit einem Verlust an nicht aufgebrauchten Durchstechflaschen zu rechnen. (1) | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|-----------|--|--|--|
| Kodierung ^a | Abkürzung | | | |
| Nicht zutreffend | | | | |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Bedingungen für die Einleitung der Therapie

Fosdenopterin darf nur angewendet werden, wenn der Patient eine bestätigte genetische Diagnose oder eine Verdachtsdiagnose von MoCD Typ A hat.

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.

Die Behandlung mit Fosdenopterin muss in einem Krankenhaus von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Stoffwechselstörungen hat, eingeleitet und überwacht werden. Fosdenopterin ist eine chronische Substratersatztherapie zur Langzeitanwendung.

Dosierung

Für Patienten, die jünger als 1 Jahr und Frühgeborene sind (Gestationsalter < 37 Wochen), beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Fosdenopterin 0,40 mg/kg/Tag, einmal täglich intravenös verabreicht. Die Dosis wird über einen Zeitraum von 3 Monaten auf eine Zieldosis von 0,90 mg/kg/Tag titriert, wie in Tabelle 1-2 dargestellt.

Für Patienten, die jünger als 1 Jahr und termingerecht geboren sind (Gestationsalter \geq 37 Wochen), beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Fosdenopterin 0,55 mg/kg/Tag, einmal täglich intravenös verabreicht. Die Dosis wird über einen Zeitraum von 3 Monaten auf eine Zieldosis von 0,90 mg/kg/Tag titriert, wie in Tabelle 1-2 dargestellt.

Tabelle 1-2: Anfangsdosis- und Titrationsplan von Fosdenopterin für Patienten unter einem Jahr basierend auf dem Gestationsalter

| Titrationsplan | Frühgeborene (Gestationsalter weniger als 37 Wochen) | Termingerecht Geborene (Gestationsalter ab 37 Wochen) |
|-----------------------|---|--|
| Anfangsdosis | 0,40 mg/kg einmal täglich | 0,55 mg/kg einmal täglich |
| Dosis in Monat 1 | 0,70 mg/kg einmal täglich | 0,75 mg/kg einmal täglich |
| Dosis in Monat 3 | 0,90 mg/kg einmal täglich | 0,90 mg/kg einmal täglich |

Kinder unter 1 Jahr (basierend auf dem Gestationsalter)

Bei Patienten, die jünger als ein Jahr alt sind, wird die empfohlene Dosis von Fosdenopterin basierend auf dem Gestationsalter titriert.

Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr bis unter 18 Jahre und Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Fosdenopterin beträgt 0,90 mg/kg (basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht), einmal täglich intravenös verabreicht.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, muss diese so schnell wie möglich verabreicht werden. Die nächste geplante Dosis muss mindestens 6 Stunden nach der Verabreichung der versäumten Dosis verabreicht werden.

Art der Anwendung

Fosdenopterin ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Fosdenopterin ist nach Rekonstitution mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke mit einer Infusionsrate von 1,5 ml/min zu verabreichen. Dosisvolumina unter 2 ml müssen möglicherweise mit einer Spritze langsam intravenös verabreicht werden.

Wenn dies vom Arzt als angemessen erachtet wird, kann Fosdenopterin zu Hause von der Betreuungsperson des Patienten verabreicht werden. Wenn Fosdenopterin von einer Betreuungsperson/dem Patienten verabreicht wird, muss die Betreuungsperson/der Patient die detaillierten „Hinweise für den Anwender“ bezüglich der Zubereitung, Anwendung, Lagerung und Entsorgung von Fosdenopterin sorgfältig lesen und befolgen. Diese liegen im Umkarton bei.

Der Arzt muss das erforderliche Volumen von Fosdenopterin in Millilitern (ml) und die Anzahl der für jede Dosis benötigten Durchstechflaschen berechnen und der Betreuungsperson/dem Patienten zur Verfügung stellen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fosdenopterin unterliegt einem Risikomanagement-Plan (Version 0.7, 19. Juli 2022). Bedeutsame identifizierte und bedeutsame potenzielle Risiken sind in Tabelle 1-3 dargelegt.

Tabelle 1-3: Zusammenfassung der identifizierten Risiken, der potenziellen Risiken sowie der fehlenden Informationen aus dem Risikomanagement-Plan zu Fosdenopterin vom 19. Juli 2022 – Version 0.7

| | |
|--|--|
| Bedeutsame identifizierte Risiken | Keine |
| Bedeutsame potenzielle Risiken | Medikationsfehler bei der Verabreichung zu Hause |
| Fehlende Informationen | <ul style="list-style-type: none">• Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit• Langfristige Sicherheit |