

Dokumentvorlage, Version vom  
04.04.2024

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Fosdenopterin (Nulibry®)*

Sentynl Therapeutics, Inc.

### **Modul 3 A**

*Zur Behandlung von Molybdän-Cofaktor-Mangel  
(MoCD) Typ A*

Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der  
Patienten mit therapeutisch bedeutsamem  
Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 11.03.2025

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	31
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	32
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	38
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	41
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	42
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	44
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	46
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	46
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	46
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	47
3.4.4 Informationen zum Risikomanagement-Plan .....	47
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	50
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	51
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	51
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	52
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	53

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	29
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	33
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	36
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	38
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	40
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	41
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	42
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	52
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	29
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	33
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	36
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	38
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	40

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) .... 41

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... 42

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 52

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: MoCo-Biosyntheseweg und Pathogenese von MoCD.....	13
Abbildung 2: Präsentierte Symptome von Patienten mit MoCD Typ A in einer internationalen Verlaufsstudie (n = 41).....	14
Abbildung 3: MRT des Gehirns eines Patienten mit MoCD .....	15
Abbildung 4: Krankheitsfolgen von MoCD Typ A bei Patienten in einer internationalen Verlaufsstudie (n = 41).....	16
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit (N = 58) <sup>†</sup> .....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Apothekenabgabepreis
AED	Antiepileptikum
AIP	Akute intermittierende Porphyrie
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
ExAC	Exome Aggregation Consortium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTP	Guanosintriphosphat
HCP	Arzt
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
ISOD	Isolierter Sulfitoxidase-Mangel
IU	Internationale Einheit (International Unit)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MeSH	Medical Subject Headings
MoCD	Molybdän-Cofaktor-Mangel
MRT	Magnetresonanztomographie
NDMA	N-Methyl-D-Aspartat
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (Post Authorisation Safety Study)
PL	Gebrauchsinformation (Product Leaflet)
PRISMA	Bevorzugte Berichtselemente für systematische Übersichten und Meta-Analysen (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

SGB	Sozialgesetzbuch
EBMSSC	Einheitlicher BewertungsmaßstabS-Sulfocystein
STROSA	Verbesserung der Berichterstattung über Beobachtungsstudien in der Epidemiologie (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die Substratersatztherapie mit Fosdenopterin (Nulibry®) bietet eine exogene Quelle für zyklisches Pyranopterinmonophosphat (cPMP), wodurch die MoCo-Synthese wiederhergestellt wird und pathologisch erhöhte Spiegel von Sulfid und S-Sulfocystein (SSC) gesenkt werden, und wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A. Das Arzneimittel wurde von der EMA am 15. September 2022 unter außergewöhnlichen Umständen im Wege des zentralisierten Verfahrens zugelassen. (1) Damit ist es das erste in Europa zugelassene Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A.

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 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.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat nicht stattgefunden.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es liegt keine direkte Vergleichstherapie für Fosdenopterin für die Behandlung von MoCD Typ A vor. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die

Erteilung der Zulassung als belegt. Entsprechend müssen keine Nachweise für den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zur Anwendung von Fosdenopterin wurden der Fachinformation (SmPC) entnommen.(2) Die Angaben zum Orphan-Drug-Status wurden der EMA-Seite zu Fosdenopterin unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-10-777> entnommen. Fosdenopterin erhielt die Marktzulassung durch die EMA am 15. Oktober 2022 im Wege des zentralisierten Verfahrens.(2)

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispielz. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispielz. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines A. Nulibry Summary of Product Characteristics. 2022.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Nulibry. 2022.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

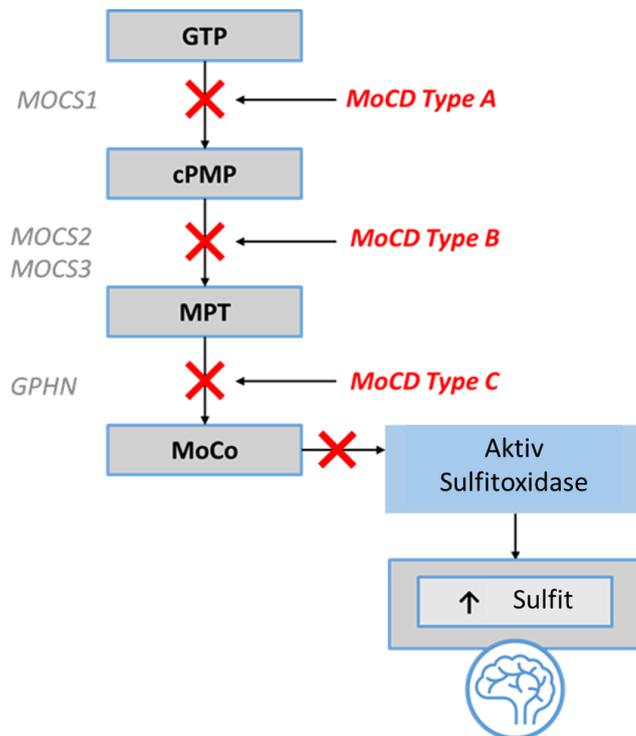
MoCD ist eine seltene angeborene genetische Stoffwechselstörung und wirkt sich auf die Synthese von Molybdän-Cofaktor (MoCo) aus, die notwendig ist, um toxische Ablagerungen von Sulfit im Gehirn zu verhindern.(1-6) Angesichts der Seltenheit der Erkrankung werden in diesem gesamten Dokument Quellen zu allen Unterformen von MoCD herangezogen, die gemeinsam als „MoCD“ bezeichnet werden. An Stellen, an denen explizit „MoCD Typ A“ genannt wird, beziehen sich die Quellen dagegen speziell auf MoCD Typ A. Die Zielpopulation für Fosdenopterin sind alle Patienten mit MoCD Typ A. Die orpha.net-Kennnummer für MoCD Typ A lautet ORPHA:308386.

MoCD tritt in drei Formen auf: Typ A, Typ B und Typ C. Die gängigste Form ist Typ A.(7) Jede Form wird durch eine andere Genmutation im MoCo-Syntheseweg verursacht, doch die Formen sind klinisch nicht unterscheidbar, da ihre Pathophysiologie vorwiegend die Akkumulation toxischer Metaboliten umfasst (z. B. Sulfit).(7, 8)

#### Ursache

MoCD Typ A entsteht aus pathogenen Varianten im *MOCSI*-Gen, das für die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cPMP zuständig ist.(9) Alle Unterformen von MoCD sind mit einer verringerten Bildung von MoCo verbunden, die wiederum die Aktivität von MoCo-abhängigen Enzymen (Sulfitoxidase) herabsetzt.(1, 10)

Sulfitoxidase wandelt toxisches Sulfit in Sulfat um und ist daher entscheidend daran beteiligt, toxische Sulfitablagerungen im Intermembranraum der Mitochondrien zu verhindern.(8, 10) Diese Ablagerungen von toxischem Sulfit verursachen irreversible Neurodegeneration und Hirnschädigung, die die charakteristischen klinischen Merkmale von MoCD hervorrufen und in den meisten Fällen zum frühen Tod führen.(2, 6, 7, 11)

**Abbildung 1: MoCo-Biosyntheseweg und Pathogenese von MoCD**

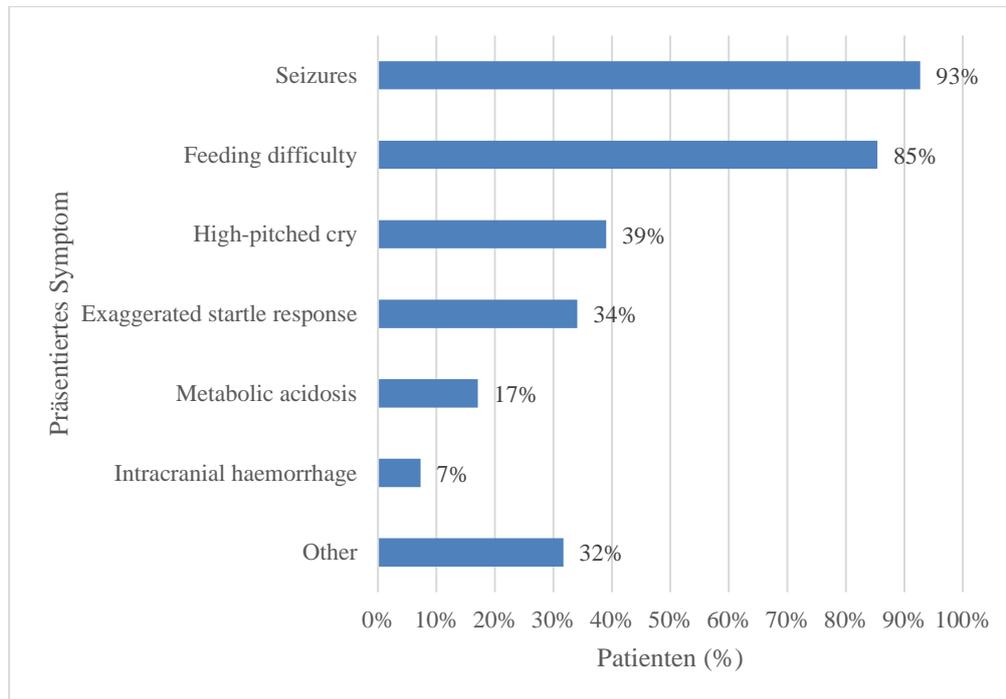
Quelle: Nach Reiss et al. (2011) (1). Abkürzungen: cPMP: zyklisches Pyranopterinmonophosphat; *GPHN*: Gephyrin-Gen; GTP: Guanosintriphosphat; MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel; MoCo: Molybdän-Cofaktor; *MOCS1*: Molybdän-Cofaktor-Synthese-1-Gen; *MOCS2*: Molybdän-Cofaktor-Synthese-2-Gen; *MOCS3*: Molybdän-Cofaktor-Synthese-3-Gen; MPT: Molybdopterin.

### Klinische Präsentation und Krankheitsprogression

Die Symptome treten in der Regel unmittelbar nach der Geburt oder im Säuglingsalter auf.(6, 7, 12) Nach der akuten enzephalopathischen Phase leiden Kinder mit typischen MoCD-Manifestationen an einem erhöhten Muskeltonus der axialen Muskulatur mit oder ohne appendikuläre Spastizität. Die Betroffenen zeigen ausnahmslos Entwicklungsstillstand, kognitive Beeinträchtigungen, Krampfanfälle, Myoklonus, kortikale Sehbehinderung mit oder ohne Nystagmus sowie sekundäre Mikrozephalie.(12)

In einer systematischen Durchsicht berichteter Fälle von MoCD (N = 86, alle Formen) zeigten 73 % der Patienten Symptome in den ersten 28 Lebenstagen, und 46 % zeigten Symptome am ersten Lebenstag.(6) Die systematische Durchsicht ergab, dass die Präsentation von MoCD unterschiedlich ausfallen kann. Die häufigsten ersten Anzeichen oder Symptome von MoCD waren Krampfanfälle (72 %), Fütterungsstörungen (26 %) und erniedrigter Muskeltonus (11 %).(6)

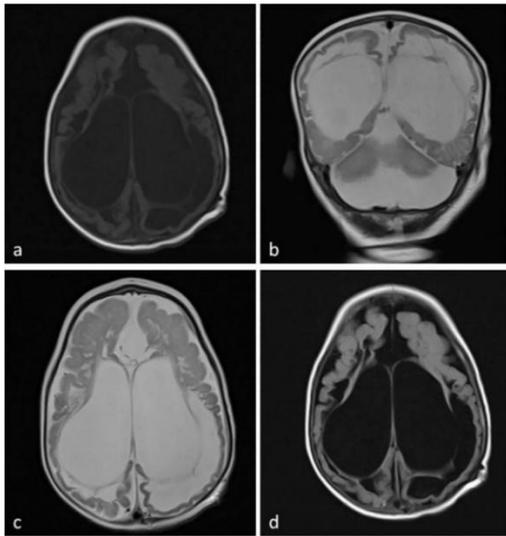
Eine nichtinterventionelle, multinationale Beobachtungsstudie zum Verlauf bei Patienten mit MoCD Typ A (n = 41) ergab ein medianes Alter beim Einsetzen der Symptome von 2,0 Tagen (Bereich: 1–927).(7) Die am häufigsten präsentierten Symptome waren Krampfanfälle (93 %) und Fütterungsstörungen (85,4 %), wie in Abbildung 3 dargestellt.

**Abbildung 2: Präsentierte Symptome von Patienten mit MoCD Typ A in einer internationalen Verlaufsstudie (n = 41)**

Quelle: Spiegel et al. (2022). Abkürzungen: MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel.(7)

Patienten mit MoCD erleben eine schwere klinische Belastung infolge der progressiven Hirnschädigung, die oft an charakteristischen Mustern im MRT (Magnetresonanztomographie) erkennbar ist, beispielsweise:(13)

- Zystische Enzephalomalazie (Schädigung oder Verlust von Hirnrindengewebe)
- Dysgenese des Corpus callosum (unvollständige Entwicklung des Verbindungswegs im Gehirn)
- Auffälliges Signal der weißen Substanz im MRT
- Fehlbildung der hinteren Schädelgrube (Megacisterna magna, Dandy-Walker-Malformation)
- Verlust der subkortikalen und periventrikulären weißen Substanz
- Ventrikulomegalie (Erweiterung der Ventrikeln)

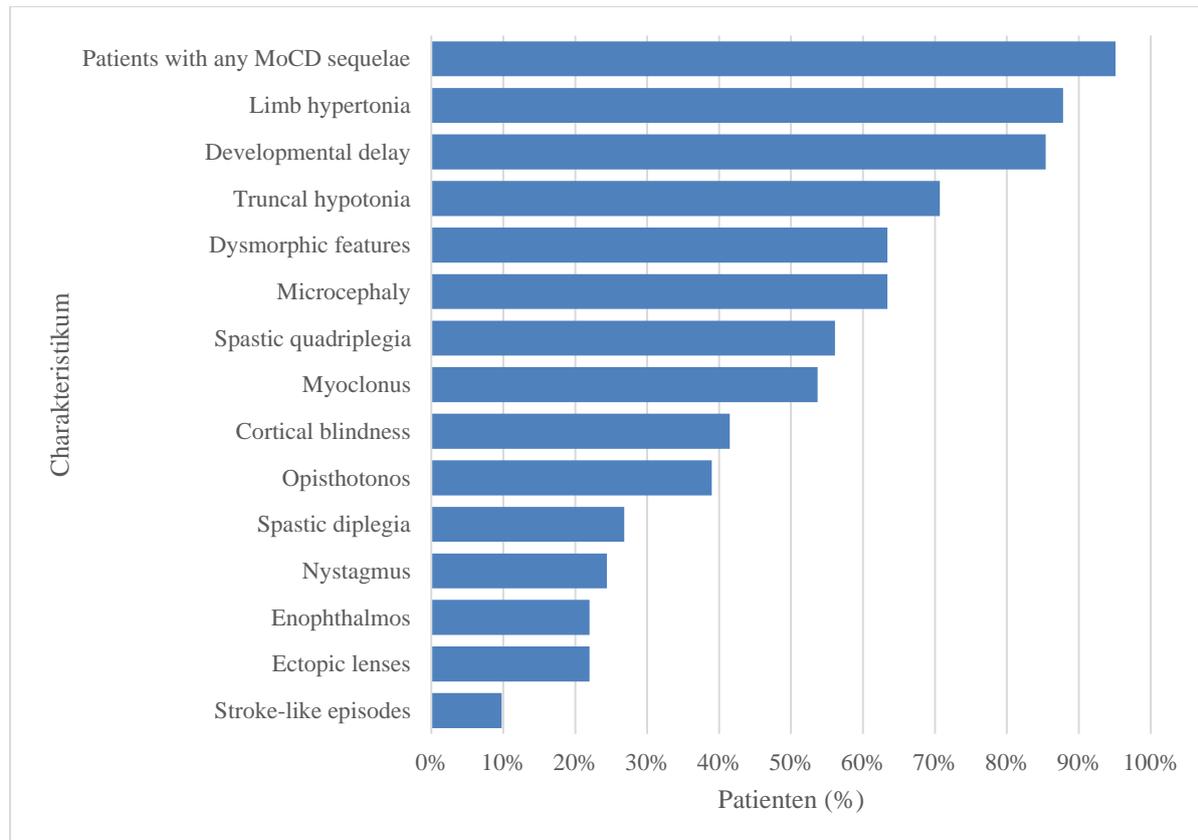
**Abbildung 3: MRT des Gehirns eines Patienten mit MoCD**

Quelle: Durmaz und Özbakır (2018). Eine T1-gewichtete axiale (A), T2-gewichtete koronale (B), T2-gewichtete axiale (C) und axiale Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (D) von MRT-Bildern zeigt Ventrikulomegalie, zystische Enzephalomalazie, weitreichenden Verlust der subkortikalen und periventrikulären weißen Substanz sowie Hyperintensitäten der weißen Substanz mit Atrophie.(14)

Diese Hirnschädigung kann schwere psychomotorische Beeinträchtigungen sowie eine Unfähigkeit zur Ausführung koordinierter Bewegungen oder zur Kommunikation mit dem Umfeld hervorrufen.(12)

In einer retrospektiven, internationalen Kohorte von Patienten mit MoCD Typ A (n = 41) wurde bei 95,1 % der Patienten  $\geq 1$  Krankheitsfolge bei der Nachuntersuchung festgestellt, darunter am häufigsten erhöhter Muskeltonus (87,8 %), Entwicklungsverzögerung (85,4 %) und erniedrigter Muskeltonus des Rumpfes (70,7 %) (Abbildung 4).(7)

#### Abbildung 4: Krankheitsfolgen von MoCD Typ A bei Patienten in einer internationalen Verlaufsstudie (n = 41)



Quelle: Spiegel et al. Ergänzende Tabellen (2022). Abkürzungen: MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel.(7)

Ein verbreitetes Problem bei MoCD-Patienten im Kindes- oder Säuglingsalter sind häufige Episoden dystoner Krisen begleitet von Opisthotonos, die schon durch kleinste Reize ausgelöst werden können. Auch Pylorusstenose und Xanthin-Harnsteine werden häufig als Symptome berichtet.(12)

Bei auftretenden Symptomen können Patienten mit Verdacht auf MoCD anhand von Tests auf Veränderungen wichtiger biochemischer Marker diagnostiziert werden, z. B. erhöhter S-Sulfocystein-Spiegel (SSC) im Plasma, gesenkter Harnsäurespiegel (oder Fehlen von Harnsäure) im Plasma, niedriger Cystein- und Homocysteinspiegel im Plasma.(10, 12, 15) Anschließend kann die MoCD-Unterform mit einem Gentest bestimmt werden.(6)

#### Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien

Es gibt keine speziellen Klassifikationsschemata und kein spezielles Staging für MoCD Typ A. Aktuell werden zwei Erkrankungsformen unterschieden. Die klassische, schwere Form (frühe/neonatale Erstmanifestation) tritt im ersten Lebensmonat auf und ist oft mit schwer behandelbaren Krampfanfällen, Fütterungsstörungen, Quadriplegie und frühem Tod verbunden.(16) Bei den meisten Kindern mit der klassischen Form werden außerdem

dysmorphe Gesichtszüge beschrieben, insbesondere hervorstehende Stirn, volle Wangen, weit auseinanderstehende Augen, verlängerte Lidspalten, dicke Lippen und langes Philtrum.(16)

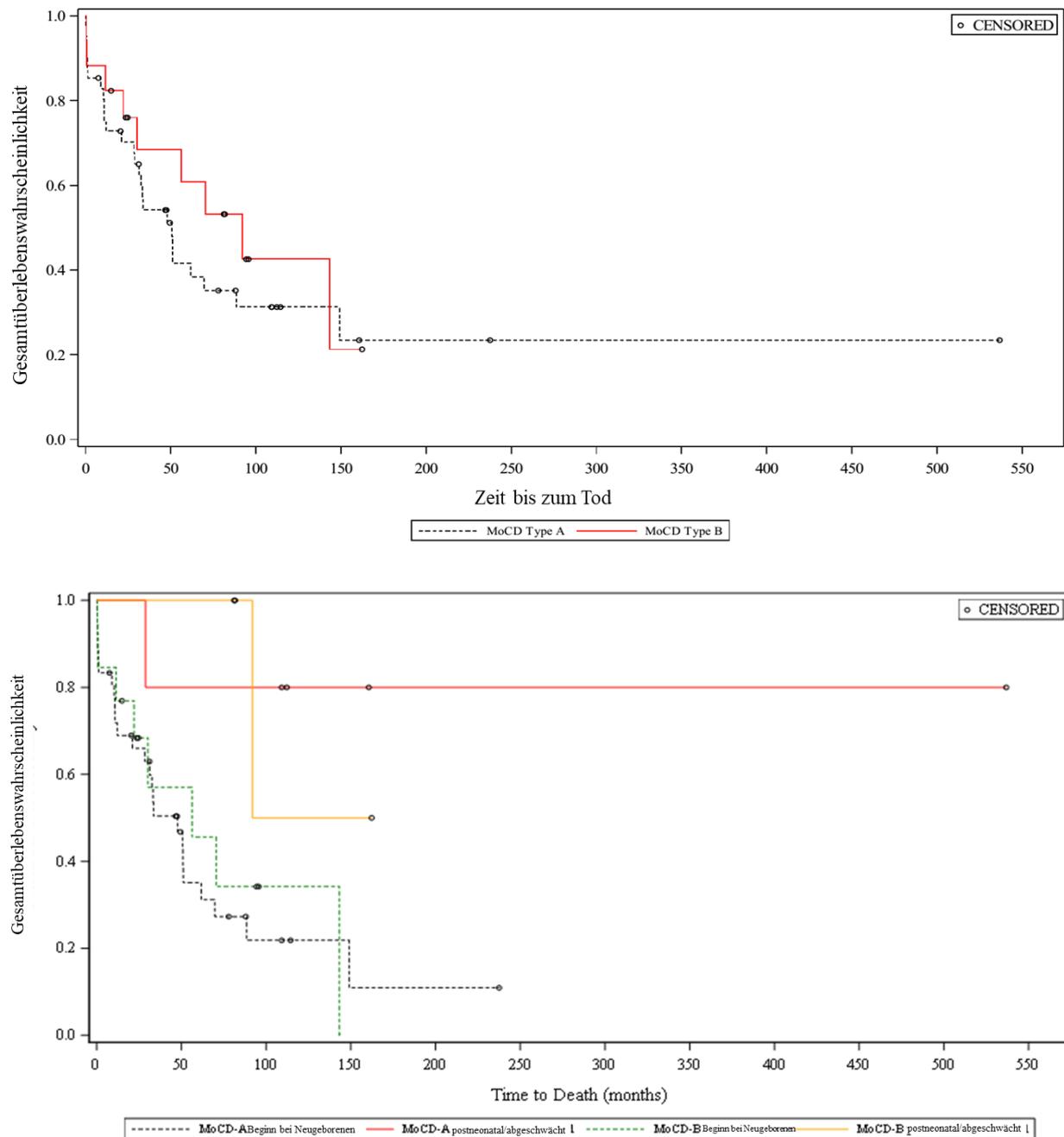
Bei MoCD-Patienten mit später Erstmanifestation treten Symptome im Allgemeinen in den ersten 2 Lebensjahren auf; eine Diagnose folgt jedoch ggf. erst später.(17) Die klinischen Manifestationen umfassen meist Entwicklungsverzögerung, Verlagerung der Linse, extrapyramidale und pyramidale Symptome, die oft abrupt nach einer interkurrenten Erkrankung auftreten. Krampfanfälle sind im Vergleich zur klassischen Form seltener. Die klinische Präsentation kann unterschiedlich sein, z. B. Patienten mit vorwiegend extrapyramidalen Anzeichen oder mit einer akuten neurologischen Verschlechterung. Veränderungen der Basalganglien und des Nucleus dentatus werden oft als isolierter Befund in MRT-Aufnahmen von Patienten mit später Erstmanifestation und mildem klinischem Verlauf festgestellt. Andererseits präsentieren sich die MRT-Veränderungen bei Patienten mit später Erstmanifestation und schwerem klinischem Verlauf ähnlich wie die MoCD-Form mit früher Erstmanifestation (diffuse Hirnatrophie, Gliose, Stillstand der Entwicklung der Myelinisierung und zystische Nekrose der weißen Hirnsubstanz).(17)

### **Morbidität und Mortalität**

Die genannten klinischen Manifestationen sind bezeichnend für die rasche und irreversible neurodegenerative Pathophysiologie der Erkrankung. MoCD Typ A ist lebensverändernd und stellt die Betreuungspersonen vor erhebliche Herausforderungen, da die Patienten Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, beim Sitzen und beim Sprechen haben. Einige Patienten sind bettlägerig und völlig gehunfähig.(2, 15, 18)

Ohne Behandlung versterben die Patienten meist in den ersten Lebensjahren.(6) Für Patienten mit MoCD Typ A in Deutschland liegen nur begrenzte Mortalitätsdaten vor. Internationale Daten zeigen allerdings sehr schlechte Überlebensraten; bei den meisten Patienten tritt der Tod schon bald nach der Geburt ein.(7)

In einer nichtinterventionellen, multinationalen Beobachtungsstudie zum Verlauf (N = 58, MoCD Typ A n = 41, Typ B n = 17) lag das mediane Überleben von Patienten mit MoCD Typ A bei 4,23 Jahren. Das mediane Sterbealter von Patienten mit MoCD Typ A lag bei 2,4 Jahren. Bei den Patienten mit neonataler Erstmanifestation überlebten 71,8 % mit MoCD Typ A das erste Lebensjahr (medianes Sterbealter 2,4 Jahre). Die Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit für MoCD Typ A und MoCD Typ B ist Abbildung 5 zu entnehmen. Im Zeitraum der prospektiven Datenerhebung verstarb ein Patient mit MoCD Typ A (Alter 5,1 Jahre), laut Bericht infolge von Sepsis und intrakranieller Blutung.(7)

**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit (N = 58) <sup>†</sup>**

Quelle: Spiegel et al. (2022).(7) Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit. (A) Vollanalyse nach MoCD-Form (in der Vollanalyse nach MoCD-Form: MoCD Typ A  $n = 41$  und MoCD Typ B  $n = 17$ ). (B) Neonatale Erstmanifestation und postneonatale Erstmanifestation nach MoCD-Form (neonatale Erstmanifestation war definiert als Patienten mit MoCD-Erstmanifestation bis zum Alter von 28 Tagen. Postneonatale Erstmanifestation war definiert als Patienten mit MoCD-Erstmanifestation nach einem postnatalen Alter von 28 Tagen. MoCD Typ A mit neonataler Erstmanifestation  $n = 36$ , MoCD Typ A mit postneonataler Erstmanifestation/abgeschwächt  $n = 5$ , MoCD Typ B mit neonataler Erstmanifestation  $n = 13$  und MoCD Typ B mit postneonataler Erstmanifestation/abgeschwächt  $n = 4$ ). Abkürzungen: MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel; Nr.: Nummer/Anzahl.

In einer umfassenden Analyse von Studien, die in den Jahren 1980 bis 2013 veröffentlicht wurden ( $N = 82$ ), wurde ein medianes Überleben von 36 Monaten für Patienten mit allen

MoCD-Formen berechnet.(6) Laut einer anderen Studie erreichten Patienten mit Genotypen, die in der Regel mit starker Pathogenität verbunden sind, ein medianes Überleben von 15 Monaten (Standardabweichung [SA]: 1,83).(19)

### **Konsensus-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von isoliertem Sulfitoxidase-Mangel und Molybdän-Cofaktor-Mängeln**

Der Überblick über die Konsensus-Leitlinien für MoCD soll die klinischen Manifestationen, die Diagnose, den Krankheitsverlauf und die Behandlung in einen zusätzlichen Kontext stellen. Diese Leitlinien wurden von Sachverständigen in der Diagnose und Behandlung von Sulfitintoxikationsstörungen entwickelt und stellen die Konsensmeinung und die in einer systematischen Literaturrecherche zusammengetragene Evidenz dar. Sie wurden 2024 veröffentlicht.(12)

Die Mitglieder der Leitlinienentwicklungsgruppe bewerteten die Qualität der Evidenz und bestimmten den Empfehlungsgrad jeder Aussage jeweils anhand des GRADE-Ansatzes (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation). (20) Der Leitlinienentwurf durchlief drei Überprüfungsphasen. Zuerst wurde er durch die Leitlinienentwicklungsgruppe selbst überprüft. Anschließend wurde der Entwurf zusammen mit einer Onlinebefragung zu allen Aussagen und Empfehlungen sowohl an die Mitglieder der Leitlinienentwicklungsgruppe als auch an einen internationalen Ausschuss aus 29 Sachverständigen der klinischen Wissenschaft und der Laborwissenschaft weitergeleitet. Auf der Grundlage von 22 qualifizierten Antworten wurden Überarbeitungen vorgenommen. Vor der Einreichung zur Veröffentlichung wurde eine zweiten Konsultation zum endgültigen Entwurf vorgenommen.(12)

Ein Überblick über die Empfehlungen zusammen mit ihrer Evidenzstufe und dem Empfehlungsgrad ist Tabelle 3-1 zu entnehmen. (12)

**Tabelle 3-1: Konsensus-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von MoCD/isoliertem Sulfitoxidase-Mangel (ISOD): Empfehlungsaussagen**

	<b>Empfehlung</b>	<b>Evidenzstufe</b>	<b>Grad</b>
	<b>Klinische Manifestation</b>		
1	Einstufung „typisch“ für Kinder zuweisen, die sich pränatal oder bis zu 4 Wochen nach der Geburt mit akuter Enzephalopathie oder mit Krampfanfällen präsentieren.	A	Stark
2	Die Diagnose eines ISOD oder MoCD soll bei allen Neugeborenen in Betracht gezogen werden, die sich mit Enzephalopathie und Krampfanfällen präsentieren. Dies gilt insbesondere für Patienten ohne peripartale Komplikationen in der Anamnese sowie für Patienten mit diffuser Hirnschädigung ohne Nachweis einer perinatalen Hypoxie oder Infektion.	A	Stark
3	Einstufung als „atypisch“ für Kinder zuweisen, die sich nach der Neonatalperiode mit neurologischen Symptomen unterschiedlicher Schwere präsentieren.	B	Bedingt
	<b>Labordiagnose</b>		
4	Ein positiver Urin-Sulfit-Teststreifen bei Neugeborenen kann Anlass zum Verdacht auf Sulfitintoxikationsstörung geben.	C	Bedingt
5	S-Sulfocystein ist der zuverlässigste Marker für die Bestätigung einer Sulfitakkumulation.	A	Stark
6	Die Konzentration von Taurin im Plasma und Urin kann bei ISOD und MoCD erhöht sein, doch dieser Befund ist weder sensitiv noch spezifisch genug, als dass er von diagnostischem Nutzen wäre.	C	Stark
7	Thiosulfat ist ein Biomarker für die Sulfitakkumulation. Derzeit ist eine zuverlässige Messung von Thiosulfat in klinischen Diagnoselaboren nur begrenzt möglich, und die veröffentlichte Evidenz ist unzureichend. Die routinemäßige Anwendung zur Diagnose eines ISOD oder MoCD kann daher nicht empfohlen werden.	C	Bedingt
8	Das Gesamt-Homocystein im Plasma soll bei Säuglingen mit schwer behandelbaren Krampfanfällen oder anormalen Bewegungen unklarer Ursache gemessen werden, da diese Messung weit verbreitet ist und eine Sulfitakkumulation zuverlässig indirekt nachweisen kann. Eine Gesamt-Homocysteinkonzentration im Plasma unter dem Referenzintervall bei einem Kind mit entsprechenden Merkmalen soll Anlass zu zusätzlichen diagnostischen Tests auf ISOD oder MoCD geben.	C	Stark
9	Ein erheblich gesenkter oder nicht nachweisbarer Plasma-Cystinspiegel kann ein Marker einer Sulfitakkumulation sein. Angesichts der geringen Stabilität von Plasma-Cystin und der schwierigen Analyse besteht ein hohes Risiko von falsch niedrigen Ergebnisse und großen Schwankungen zwischen Laboren. Eine Plasma-Cystinkonzentration im durchschnittlichen oder hohen Referenzintervall macht die Diagnose einer Sulfitintoxikationsstörung eher unwahrscheinlich.	C	Bedingt
10	Eine erhöhte Konzentration von Xanthin und/oder Hypoxanthin ohne gleichzeitigen Anstieg von Urat ist ein zuverlässiger und sensitiver	A	Bedingt

	<b>Empfehlung</b>	<b>Evidenzstufe</b>	<b>Grad</b>
	Marker für eine reduzierte Xanthinoxidase-Aktivität und kann auf die Diagnose eines MoCD hindeuten.		
11	Plasma-Urat soll bei allen Kindern gemessen werden, bei denen der Verdacht auf Sulfintoxikationsstörung besteht. In diesem klinischen Kontext soll bei einem gesenkten Uratspiegel eine Analyse der Purine im Plasma oder Urin folgen.	A	Stark
12	Bei klinischen Merkmalen, die auf eine Sulfintoxikationsstörung hinweisen, können einfache und allgemein verfügbare biochemische Tests (z. B. Sulfit-Teststreifen, Plasma-Urat, Plasma-Aminosäureanalyse oder Plasma-Gesamt-Homocystein) Anlass zum Verdacht auf ISOD oder MoCD geben, doch alle genannten Tests liefern häufig falsch positive oder falsch negative Ergebnisse. Eine definitive Diagnose lässt sich durch Messung biochemischer Marker wie SSC und Urin-Purinen oder mit Gentests erzielen. Molekulargenetische Tests können biallelische, eindeutig pathogene Varianten zeigen, haben jedoch angesichts der unterschiedlichen Verfügbarkeit von Schnelltesteinrichtungen und der entsprechenden Schwierigkeiten bei der Variantenerkennung und Interpretation ihre Grenzen. Die Entscheidung, ob vorwiegend Gentests oder biochemische Tests eingesetzt werden, ist von der örtlichen Verfügbarkeit und dem Zeitaufwand für die Befundung abhängig.	B	Stark
13	Jedes Labor soll regelmäßig die Anforderungen an die externe Qualitätssicherung anhand verfügbarer Programme prüfen.	Aussage zur Guten Praxis	
	<b>Neuroimaging und Elektroenzephalogramm (EEG)</b>		
14	Strukturelle Entwicklungsanomalien des Gehirns, progressive Zerebralödeme der weißen Substanz sowie multizystische Enzephalomalazie sind typische postnatale Befunde und sind gelegentlich in pränatalen Aufnahmen des Gehirns von Föten mit ISOD oder MoCD zu finden. ISOD oder MoCD soll in Betracht gezogen werden, wenn eine Ultraschalluntersuchung oder eine MR-Untersuchung des Fötus multizystische Läsionen in den subkortikalen Regionen oder in den Basalganglien zeigt oder wenn eine Megacisterna magna in Kombination mit weiteren Befunden vorliegt.	B	Stark
15	Bei einer akuten Sulfintoxikationsstörung zeigen sich im Hirn-MRT generalisierte akute vasogene und zytotoxische Ödeme mit früher neuronaler Nekrose; diese Darstellung ähnelt den Anzeichen einer schweren globalen hypoxischen Hirnschädigung. Im Gegensatz zur hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) sind typische anatomische Anomalien häufig zu finden, und die eigentliche Diffusionsrestriktion kann nach der ersten Woche der akuten Enzephalopathie fortbestehen.	A	Stark
16	Aufnahmen des Gehirns nach der Neonatalperiode ähneln denen von Kindern mit schwerer perinataler hypoxischer Hirnschädigung. Persistierende Anomalien des Corpus callosum und des Zerebellums sind häufige Befunde.	A	Stark
17	Läsionen in den Globi pallidi mit Diffusionsrestriktion, eine Megacisterna magna sowie zerebelläre Hypotrophie bei Patienten mit Bewegungsstörungen, Dystonie, Hemiplegie und/oder Krampfanfällen	C	Bedingt

	<b>Empfehlung</b>	<b>Evidenzstufe</b>	<b>Grad</b>
	sollten Anlass zu Untersuchungen geben, mit denen eine Sulfitintoxikationsstörung ausgeschlossen wird.		
18	Ein allgemeines Neugeborenen-Screening mit biochemischen Tests oder Gentests würde den Weg zur Diagnose bei Kindern mit typischen und atypischen Krankheitsmanifestationen verkürzen, sodass es frühzeitiger möglich wäre, konkrete Therapieoptionen ins Auge zu fassen. Es liegen allerdings keine ausreichenden Daten zur Geburtsprävalenz einer Sulfitintoxikationsstörung und zur Wirksamkeit eines allgemeinen Neugeborenen-Screenings vor. Der Nutzen einer solchen Intervention kann daher nicht beurteilt werden.	C	Bedingt
	<b>Krankheitsverlauf, Behandlung und fortlaufende Überwachung</b>		
19	Typische klinische Anzeichen und Symptome wie schwere Behinderung bei Kindern mit schwerem ISOD und MoCD erkennen. Dabei ist zu beachten, dass die Anzeichen in abgeschwächten Fällen unterschiedlich ausfallen können. Es kommt darauf an, typische Präsentationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, damit schweren neurologischen Krankheitsfolgen vorgebeugt werden kann.	A	Stark
20	Die phänotypische Variabilität bei ISOD und MoCD ist größtenteils auf den Genotyp zurückzuführen, wobei einige Genotypen beständig mit atypischen Manifestationen und leichteren Symptomen assoziiert sind. Einblicke in die Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp unterstützen prognostische Voraussagen und bilden die Grundlage für fundierte Entscheidungen über die klinische Behandlung.	B	Stark
21	Eine vorzeitige Entbindung bei Kindern mit MoCD Typ A kann angesichts unzureichender Evidenz nicht generell empfohlen werden, sollte jedoch von Fall zu Fall sorgfältig in Betracht gezogen werden. Die geburtshilfliche Behandlung sollte das Wohlergehen des Fötus und dem potenziellen Nutzen über die assoziierten Risiken stellen.	C	Bedingt
22	Pränatale zerebrale Bildgebung bei Föten mit Risiko oder bekanntem Vorliegen von MoCD Typ A durchführen, damit progressive Veränderungen erkannt werden können. Entbindung auf einer Geburtshilfestation mit adäquater Neugeborenen-Intensivstation und sofortigem Zugang zu cPMP für betroffene Neugeborene planen.	C	Stark
23	Regelmäßige Anwendung von NMDA-Antagonisten oder zerebrale Kühlung bei akuter sulfidbedingter Enzephalopathie angesichts der begrenzten Evidenz der Wirksamkeit vermeiden. Alternative neuroprotektive Strategien in Betracht ziehen und klinisches Ansprechen engmaschig überwachen.	C	Bedingt
24– 26	Aussagen der Guten Praxis für das Management von Krampfanfällen und Dystonie sowie für die Palliativpflege bei ISOD oder MoCD umsetzen. Behandlungspläne auf die individuellen Patientenbedürfnisse abstimmen und das Nutzen-Risiko-Profil der Interventionen berücksichtigen.		
27	Regelmäßige ophthalmologische Kontrollen sowie Ultraschalluntersuchungen der Nieren für Kinder mit ISOD oder MoCD empfehlen, mit denen sie auf potenzielle Komplikationen wie eine Verlagerung der Linse und Harnleitersteine überwacht werden. Die	C	Stark

	<b>Empfehlung</b>	<b>Evidenzstufe</b>	<b>Grad</b>
	Früherkennung ermöglicht eine zeitnahe Intervention und bessere klinische Ergebnisse.		
28	Die cPMP-Substitution ist sicher und gut verträglich; es wurden keine signifikanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen berichtet. Die tägliche intravenöse Verabreichung bringt allerdings inhärente Risiken mit sich. Dies unterstreicht, wie wichtig das sorgfältige Katheter-Management und der Sonnenschutz sind.	B	Stark
29	Regelmäßige biochemische Überwachung in den ersten zwei Wochen der cPMP-Substitution einleiten und das Ansprechen auf die Behandlung beurteilen. Das Überwachungsintervall gemäß den klinischen Bedürfnissen anpassen und die Behandlungstreue kontrollieren, damit die therapeutische Wirksamkeit gewahrt bleibt.	A	Stark
30	Angesichts der begrenzten Evidenz sind die optimale Dosis und das optimale Dosisintervall für die cPMP-Substitution nach wie vor unklar. Dosierungsschemata je nach dem Ansprechen des Patienten und der klinischen Beurteilung individuell anpassen und dabei den potenziellen Nutzen und die möglichen Risiken berücksichtigen.	C	Bedingt
31	Eine frühzeitige Einleitung der cPMP-Substitution verbessert das Langzeitüberleben und die neurologischen Ergebnisse bei MoCD Typ A. Das Ansprechen auf die Behandlung kann allerdings je nach Ausmaß der irreversiblen Hirnschädigung unterschiedlich ausfallen. Dies unterstreicht die Bedeutung einer zeitnahen Intervention.	B	Stark
32	Behandlungsziele je nach dem Ausmaß der irreversiblen Hirnschädigung und dem allgemeinen klinischen Status regelmäßig neu bewerten. Absetzen der cPMP-Behandlung in Betracht ziehen, wenn die Belastung den erreichbaren Nutzen überwiegt, und damit die patientenorientierte Versorgung und die Lebensqualität in den Mittelpunkt stellen.	C	Stark
33	Eine Einschränkung der diätetischen Schwefelzufuhr kann bei bestimmten Patienten mit atypischen Präsentationen und abgeschwächter Krankheitsform einen klinischen Nutzen bieten. Individuelle Umstellung der Ernährung zusätzlich zur Standardtherapie in Betracht ziehen, um die klinischen Ergebnisse zu optimieren.	C	Bedingt
34	Bei Kindern mit MoCD Typ A, die mit cPMP behandelt werden, ist eine Einschränkung der diätetischen Schwefelzufuhr nicht erforderlich.	B	Stark
35	Wenn eine diätetische Behandlung angemessen erscheint, kann die Sulfitakkumulation durch Reduzierung der diätetischen Schwefelzufuhr auf den Mindestwert verringert werden. Das natürliche Protein wird beschränkt, wodurch die Aufnahme der schwefelhaltigen Aminosäuren sowie des schwefelhaltigen Methionins und Cysteins verringert wird. Veröffentlichte Fallstudien nennen eine verordnete Methioninmenge (aus diätetischem Protein) im Bereich von 18 bis 30 mg/kg/Tag.	Aussage zur Guten Praxis	
36	Eine Molybdänsupplementation wird für Kinder mit MoCD nicht empfohlen.	D	Stark
37	Es liegt eindeutige Evidenz für einen funktionalen Pyridoxalphosphatmangel bei ISOD oder MoCD vor, jedoch nur begrenzte Evidenz, die dafür spricht, dass eine Pyridoxinsupplementation bei	C	Stark

	<b>Empfehlung</b>	<b>Evidenzstufe</b>	<b>Grad</b>
	Patienten mit typischem ISOD oder MoCD klinisch wirksam ist. Angesichts des niedrigen Risikos und der geringen Belastung durch die Intervention wird empfohlen, Kinder mit diagnostiziertem ISOD oder MoCD mit Pyridoxin zu supplementieren. Die angemessenen Dosen sind analog zu den Dosen bei pyridoxinabhängiger Epilepsie zu wählen.		
38	Es gibt keine direkte Evidenz dafür, dass Patienten mit ISOD und MoCD an einem funktionalen Thiaminmangel leiden. Eine Thiaminsupplementation kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die sich mit Hyperlaktämie präsentieren. Eine allgemeine Empfehlung für eine fortlaufende Thiaminsupplementation kann vor dem Hintergrund der aktuellen Evidenz nicht ausgesprochen werden.	D	Bedingt

Quelle: Schwahn et al. (2024).(12) Abkürzungen: cPMP: zyklisches Pyranopterinmonophosphat; EEG: Elektroenzephalogramm; HIE: hypoxisch-ischämische Enzephalopathie; ISOD: isolierter Sulfitoxidase-Mangel; MoCD: Molybdän-Cofaktor-Mangel; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; PLP: Pyridoxalphosphat.

## Zielpopulation

Im Einklang mit der Fachinformation und der Marktzulassung durch die EMA wird Fosdenopterin angewendet zur Behandlung von Patienten mit Molybdän-Cofaktor-Mangel (MoCD) Typ A.(21)

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Bei Patienten mit MoCD kommt es in der Regel zu einem raschen Einsetzen von Symptomen und zu hoher Mortalität in den ersten 2 Lebensjahren, und nur wenige Betroffene überleben die frühe Kindheit (6, 7). Aktuell gibt es keine Therapien für MoCD, die der durch MoCD hervorgerufenen progressiven Neurodegeneration vorbeugen.

Aktuelle Therapien für MoCD konzentrieren sich auf die Linderung der Symptome, die mit der Erkrankung einhergehen, oder auf die supportive Behandlung der Patienten. (2, 6, 22-26) Der Zugang zu Physiotherapie, Ergotherapie, Kurzzeitpflege und Palliativpflege ist ein entscheidender Aspekt der unterstützenden Gesundheitsversorgung.(12)

Schwer behandelbare Krampfanfälle sind ein verbreitetes Problem bei Kindern mit typischer MoCD-Präsentation, und die Behandlung erfordert oft eine Polymedikation.(12) Aktuelle AED sollen die Schwere und Häufigkeit der Krampfanfälle reduzieren, doch ihre Wirksamkeit ist auf die Linderung kurzzeitiger Symptome beschränkt; auf den eigentlichen Krankheitsprozess wirken sie nicht.(1, 22) AED bieten unterschiedliche Wirkmechanismen; sie zielen auf die Modulation der spannungsaktivierten Ionenkanäle (Natrium-, Kalzium- und Kaliumkanäle) ab, hemmen die  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), modulieren direkt die synaptische Freisetzung oder hemmen die synaptische Erregung.(27) Sie wirken nicht auf die Sulfitablagerungen im Körper, die die Hauptursache für die Symptome von Patienten mit MoCD sind.

Es gibt aktuell keinen standardisierten oder krankheitsspezifischen Ansatz für die Behandlung einer Dystonie bei MoCD, doch die symptomatische unterstützende Therapie bei Dystonie ist ein wichtiger Aspekt der supportiven Behandlung. Häufig verordnete Medikamente wie

Baclofen, Trihexyphenidyl und Diazepam zeigen bei der Behandlung von Dystonie allerdings nur begrenzte Wirksamkeit. Die Umsetzung von Strategien, mit denen die Auslöser einer Dystonie reduziert werden, ist oft eine wirksame Intervention, kann jedoch eine zusätzliche Belastung für die Betreuungsperson bedeuten. (12)

Eine Ernährungsumstellung, insbesondere schwefelarme Ernährung, wurde in verschiedenen Studien erprobt, um die außergewöhnlich hohen Sulfid- und SSC-Spiegel bei Patienten zu senken. Der positive Einfluss der Ernährung auf die klinischen Ergebnisse ist allerdings begrenzt und kann vermutlich nicht dazu beitragen, den Krankheitsverlauf bei schwerem MoCD zu verändern.(25)

Komplikationen durch Immobilität, Krampfanfälle und Dystonie, die mit einem schweren MoCD assoziiert sind, führen zu einer signifikanten Krankheitslast und oft zum vorzeitigen Tod. Trotz bestmöglicher supportiver Behandlung sind häufige Krankenhauseinweisungen wegen Komplikationen erforderlich.(12) Laut den Konsensus-Leitlinien erscheinen Säuglinge und Kleinkinder oft erheblich mitgenommen, weil sie Unbehagen oder Schmerzen infolge unkontrollierbarer Krampfanfälle und dystonischer Episoden verspüren.(12) Die tiefgreifenden psychosozialen Auswirkungen, die die Betreuung eines Kindes mit Sulfidintoxikationsstörung auf die ganze Familie hat, können gar nicht genug betont werden.(12)

Aktuelle Ansätze haben eine begrenzte Wirksamkeit für die Verbesserung der Gesamtprognose von Patienten mit MoCD gezeigt. Krampfanfälle können trotz medikamentöser Behandlung weiterhin auftreten oder lassen sich nur schwer kontrollieren, und die Langzeitüberlebensraten für Betroffene mit dieser Erkrankung sind nach wie vor niedrig.(7) Zusätzlich schreiten auch die mit dem MoCD verbundenen neurologischen Beeinträchtigungen und Entwicklungsstörungen oft weiter fort und mindern die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien.

Angesichts dieser Herausforderungen besteht dringender Bedarf an einer transformativen Therapie, die direkt auf die eigentliche Ursache von MoCD Typ A abzielt. Ein neuartiger therapeutischer Ansatz wie Fosdenopterin, der den Schwerpunkt auf die eigentliche Ursache legt, könnte einen signifikanten Nutzen mit Blick auf die Anfallskontrolle, die Entwicklungsergebnisse und die Gesamtüberlebensrate liefern und sich potenziell positiv auf die HRQoL auswirken.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispielz. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Nach Kenntnis des Unternehmens gibt es aktuell keine Patienten in Deutschland und auch keine epidemiologischen Studien über die Prävalenz speziell in Deutschland. Das Unternehmen hat allerdings eine Berechnung der potenziellen Inzidenz in Deutschland auf Basis der Schätzungen für Europa erstellt.

Mayr SJ et al., 2019(28) verfassten den für europäische und US-amerikanische Populationen relevantesten Artikel. In diesem Artikel berichteten sie über eine Studie, die die Inzidenz von MoCD Typ A anhand der aus dem Exome Aggregation Consortium (ExAC) extrahierten *MOCSI*-Varianten prognostizierte. Die Autoren analysierten die Pathogenität von 280 Missense-Varianten anhand einer neuartigen iterativen Kombinationsstrategie aus Machine Learning und Bestimmung der biochemischen Aktivität. Acht neuartige krankheitsverursachende Varianten, die zuvor noch nicht in der Literatur beschrieben waren, wurden in heterozygoten Trägern in der allgemeinen Bevölkerung entdeckt. Angesichts des bislang verborgenen Beitrags dieser Varianten sowie der neuartigen, aus dem ExAC abgefragten proteinverkürzenden Varianten ermittelten die Autoren eine effektive Inzidenzrate von 1/341.690 bis 1/411.187 für MoCD Typ A. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass MoCD Typ A eine unterdiagnostizierte Erkrankung ist, bei der die Mehrzahl der betroffenen Patienten infolge des geringen Kenntnisstands zu MoCD nicht erkannt wird (z. B. etwa 22–26 erwartete Nichtkonsanguine/Jahr in Europa und den USA; in der Regel 0–1 beobachteter Fall/Jahr).

Bei der Durchführung der Handsuchen wurde ein Abstract identifiziert, das von Patel et al., (2024) verfasst wurde und die globale Inzidenz auf 1 zu 391.876 schätzte. Diese Schätzung deckt sich mit den Ergebnissen von Mayr et al. Das Volltext-PDF war nicht verfügbar und außerdem wurden weiterhin die Mayr-Schätzungen verwendet, was jedoch die Seltenheit der Erkrankung weiter zeigt.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Inzidenz von MoCD Typ A wird primär durch die Geburtenhäufigkeit und das Auftreten von Gendefekten beeinflusst. Eine zuverlässig herleitbare Zu- oder Abnahme der Inzidenz der Erkrankung in Deutschland/Europa wird folglich nicht erwartet, und die Inzidenzraten von 1/341.690 bis 1/411.187 bei Lebendgeburten sind innerhalb der Unsicherheitsgrenzen stabil.

**Tabelle 3-2: Die jährliche Inzidenz wird berechnet als die in der Literatur erfasste Inzidenz bei Lebendgeburten in Deutschland, adjustiert um das Bevölkerungswachstum über 5 Jahre**

<b>Anzahl der Patienten in Deutschland 2025 (Prävalenz)</b>	0				
<b>Inzidenz von MoCD Typ A</b>	0,0003 %				
<b>Jährliches Bevölkerungswachstum (Annahme)</b>	0,05 %				
<b>Lebendgeburten in Deutschland</b>	692.989				
<b>Inzidenz</b>					
	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>
1/341.690	2.03	4.06	6.08	8.11	10.14
1/411.187	1.69	3.37	5.06	6.74	8.43

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Fosdenopterin	2	2

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen.. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie

oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne. Ergänzend sollten

Angesichts der äußerst großen Seltenheit der Erkrankung gibt es nur wenige Quellen, und es stehen keine systematischen Studien mit umfassenden epidemiologischen Daten zur Verfügung. Die tatsächliche Inzidenz von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein. MoCD Typ A ist unbekannt, doch wie bereits erwähnt, liegen Schätzungen bei etwa 1/341.690 bis 1/411.187 Lebendgeburten.(28) Diese Zahlen werden als Basis für die Inzidenz in Deutschland herangezogen. 2023 gab es 692.989 Lebendgeburten in Deutschland.(29)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die geeignete Behandlungspopulation berechnet sich wie folgt:

1. Inzidenzrate 1 von 341.690:

$$\bullet \left( \frac{1}{341.690} \right) \times 692.989 = 2,02$$

2. Inzidenzrate 1 von 411.187:

$$\bullet \left( \frac{1}{411.187} \right) \times 692.989 = 1,65$$

Aufgerundet auf die nächste ganze Zahl werden zwei Lebendgeburten pro Jahr in Deutschland geschätzt.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran, und differenzieren Sie gegebenenfalls ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Es wird erwartet, dass für die gesamte Patientenpopulation mit MoCD Typ A ein therapeutisch signifikanter Nutzen besteht.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Fosdenopterin	Patienten mit MoCD Typ A	Erheblich	2

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Fosdenopterin wurde von der EMA zugelassen für die Behandlung aller Patienten mit MoCD Typ A. Es besteht ein therapeutisch signifikanter Nutzen für die gesamte Patientenpopulation.

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispielz. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispielz. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Reiss J, Hahnewald R. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat.* 2011;32(1):10-8.
2. Atwal PS, Scaglia F. Molybdenum cofactor deficiency. *Mol Genet Metab.* 2016;117(1):1-4.
3. Mendel RR. The Molybdenum Cofactor \*. *Journal of Biological Chemistry.* 2013;288(19):13165-72.
4. Molybdenum. *Monograph. Altern Med Rev.* 2006;11(2):156-61.
5. Reiss J, Johnson JL. Mutations in the molybdenum cofactor biosynthetic genes MOCS1, MOCS2, and GEPH. *Hum Mutat.* 2003;21(6):569-76.
6. Mechler K, Mountford WK, Hoffmann GF, Ries M. Ultra-orphan diseases: a quantitative analysis of the natural history of molybdenum cofactor deficiency. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2015;17(12):965-70.
7. Spiegel R, Schwahn BC, Squires L, Confer N. Molybdenum cofactor deficiency: A natural history. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2022;45(3):456-69.
8. Mendel RR, Kruse T. Cell biology of molybdenum in plants and humans. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(9):1568-79.
9. Schwarz G. Molybdenum cofactor biosynthesis and deficiency. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(23):2792-810.
10. Johannes L, Fu C-Y, Schwarz G. Molybdenum Cofactor Deficiency in Humans. *Molecules.* 2022;27(20):6896.
11. Schwarz G, Veldman A. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.* Blau N, Duran, M., Gibson, K.M., Dionisi-Vici, C., editor: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.

12. 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.
13. Durmaz MS, Özbakir B. Molybdenum cofactor deficiency: Neuroimaging findings. *Radiol Case Rep*. 2018;13(3):592-5.
14. Durmaz MS, Ozbakir B. Molybdenum cofactor deficiency: Neuroimaging findings. *Radiol Case Rep*. 2018;13(3):592-5.
15. Johnson JL, Rajagopalan KV, Wadman SK. Human Molybdenum Cofactor Deficiency. In: Ayling JE, Nair MG, Baugh CM, editors. *Chemistry and Biology of Pteridines and Folates*. Boston, MA: Springer US; 1993. p. 373-8.
16. Misko A, Mahtani K, Abbott J et al. Molybdenum Cofactor Deficiency. *GeneReviews®*. 2021
17. Zaki MS, Selim L, El-Bassyouni HT, Issa MY, Mahmoud I, Ismail S, et al. Molybdenum cofactor and isolated sulphite oxidase deficiencies: Clinical and molecular spectrum among Egyptian patients. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2016;20(5):714-22.
18. Scelsa B, Gasperini S, Righini A, Iascone M, Brazzoduro VG, Veggiotti P. Mild phenotype in Molybdenum cofactor deficiency: A new patient and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):e657.
19. Hinderhofer K, Mechler K, Hoffmann GF, Lampert A, Mountford WK, Ries M. Critical appraisal of genotype assessment in molybdenum cofactor deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):801-11.
20. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook 2013* [Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>].
21. European Medicines Agency. *Nulibry Summary of Product Characteristics*. 2023.
22. Hansen LK, Wulff K, Dorche C, Christensen E. Molybdenum cofactor deficiency in two siblings: diagnostic difficulties. *Eur J Pediatr*. 1993;152(8):662-4.
23. Alkufri F, Harrower T, Rahman Y, Hughes E, Mundy H, Knibb JA, et al. Molybdenum cofactor deficiency presenting with a parkinsonism-dystonia syndrome. *Mov Disord*. 2013;28(3):399-401.
24. Ngu LH, Afroze B, Chen BC, Affandi O, Zabedah MY. Molybdenum cofactor deficiency in a Malaysian child. *Singapore Med J*. 2009;50(10):e365-7.
25. Boles RG, Ment LR, Meyn MS, Horwich AL, Kratz LE, Rinaldo P. Short-term response to dietary therapy in molybdenum cofactor deficiency. *Ann Neurol*. 1993;34(5):742-4.
26. Hoeser J, Beyer J, Kemmerling D, Oberhollenzer A, Buchal G. Therapieresistente Krämpfe bei zerebraler Atrophie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2010;158(8):732-5.
27. Davies JA. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure*. 1995;4(4):267-71.
28. 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;42(S1):290.
29. Genesis. *Live births: Germany, years, sex*. 2025.

### 3.2.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Um die Inzidenz und Prävalenz von MoCD Typ A abzuschätzen, wurde eine Literaturrecherche der epidemiologischen Daten durchgeführt. Bis zum 28. Februar 2025 wurden PubMed und EMBASE sowie Websites von Verbänden zu seltenen Erkrankungen nach geeigneten Studien durchsucht. Die Literaturrecherchen wurden als nicht-systematische Handrecherchen durchgeführt.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige

Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden. anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispielz. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Diesowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung.an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweisezw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispielz. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispielz. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro JahrBehandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls ggf. Spanne)		Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Fosdenopterin	Zur Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A	Intravenöse Infusion, kontinuierlich, einmal täglich	Anzahl der Durchstechflaschen pro Tag in Jahr 1 und 2	365–730	Kontinuierlich, 365	1 (lebenslang)
			Anzahl der Durchstechflaschen pro Tag in Jahr 3 bis 5	730–1.095		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Nicht zutreffend.						

<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>
Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-3 beruhen auf der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation für Fosdenopterin.(1)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Fosdenopterin wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A. MoCD Typ A ist eine schwere, chronische, lebensbedrohliche Erkrankung, die eine kontinuierliche Substratersatztherapie erfordert. Laut Fachinformation wird Fosdenopterin täglich als intravenöse Infusion verabreicht.(1)

Bedingungen für die Einleitung der Therapie

Fosdenopterin darf nur angewendet werden, wenn der Patient eine genetische Verdachtsdiagnose oder bestätigte genetische Diagnose 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.(1)

### 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 3-3 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.(1)

**Tabelle 3-3: Anfangsdosis- und Titrationsplan von Fosdenopterin für Patienten unter einem Jahr basierend auf dem Gestationsalter**

<b>Titrationsplan</b>	<b>Frühgeborene (Gestationsalter weniger als 37 Wochen)</b>	<b>Termingerecht Geborene (Gestationsalter ab 37 Wochen)</b>
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

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.(1)

### *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.(1)

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/Minute 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.(1)

**Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Fosdenopterin	Zur Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A	Intravenöse Infusion, kontinuierlich, einmal täglich(1)	365 (lebenslang)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Nicht zutreffend.			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls ggf. Spanne)		Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Fosdenopterin	Zur Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A	365(1)	Anzahl der Durchstechflaschen pro Tag in Jahr 1 und 2	1,00–2,00	Anzahl der Durchstechflaschen pro Tag in Jahr 1 und 2	365–730
			Anzahl der Durchstechflaschen pro Tag in Jahr 3 bis 5	2,00–3,00	Anzahl der Durchstechflaschen pro Tag in Jahr 3 bis 5	730–1.095
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispielz. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Das Therapieregime beruht auf der Fachinformation und den Zulassungsstudien. Die Dosierung ist abhängig von Gewicht und Alter.(1, 2)

Tabelle 3-4: Fosdenopterin-Dosierung

Titration (mg/kg täglich)	Gestationsalter	
	< 37 Wochen	≥ 37 Wochen
Anfangsdosis	0,40	0,55
Monat 1 und 2	0,70	0,75
Monat 3	0,90	0,90

Fosdenopterin wird einmal täglich über einen lebenslangen Zeithorizont verabreicht. Basierend auf der Gewichtskurve des 25. Perzentils wird die Anzahl der erforderlichen Durchstechflaschen nach Alter in Tabelle 3-5 aufgeführt. 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)

**Tabelle 3-5: Dosierung von Fosdenopterin nach Altersgruppe (1)**

Alter	Durchstechflaschen pro Tag	Pro 4-Wochen-Zyklus
0–21 Monate	1	28,10
22 Monate bis 4 Jahre	2	56,19
5–7 Jahre	3	84,29
8–10 Jahre	4	112,38
11–12 Jahre	5	140,48
13–15 Jahre	6	168,58
16–24 Jahre	7	196,67
25–44 Jahre	8	224,77
45–54 Jahre	9	252,87
55–100 Jahre	8	224,77

Da aktuell keine Patienten mit MoCD Typ A in Deutschland bekannt sind, wird angenommen, dass künftig Patienten mit dieser Erkrankung zur Welt kommen werden. Wird also ein Kind mit der Erkrankung geboren und mit MoCD Typ A diagnostiziert, wird in den kommenden 5 Jahren die Anzahl der pro Patient pro Jahr erhaltenen Durchstechflaschen von 365 auf 1.095 steigen. (1)

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am*

*Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></b>		
Fosdenopterin, 9,5 mg Durchstechflasche	€ 1.811,11	€ 1.632,82 [€ 2,00; € 176,29]
<b><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></b>		
Nicht zutreffend.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

The prices in Tabelle 3-10 refer to the current pharmacy prices of the existing package.

Zum Nachweis der Kosten von Fosdenopterin wird der für die GKV relevante Preis auf Grundlage des Apothekenabgabepreises (AAP) gemäß den aktuell gültigen Gesetzen und Vorschriften berechnet:

- Fester Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V – € 2,00
- Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 und 1a SGB V – 12 %, € 176,29

Damit ergeben sich Kosten für die Gesetzliche Krankenversicherung für Fosdenopterin in Höhe von:

$$€ 1.811,11 - € 2,00 - € 176,29 = € 1.632,82$$

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern Bestehen bei der Anwendung der jeweiligen Therapie des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kostenunterschiede 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 darzustellen. Zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß

Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie, sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Fosdenopterin	Alle Patienten mit MoCD Typ A	Gentest	1 pro Patient	1 pro Patient im Lauf des Lebens
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Gentest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBM 11301: € 25,01</li> <li>• EBM 11302: € 114,89</li> <li>• EBM 19453: € 84,03</li> </ul>

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Fachinformation gilt: „Patienten mit einer Verdachtsdiagnose von MoCD Typ A müssen sich einem Gentest zur Bestätigung der Diagnose von MoCD Typ A unterziehen.“ Es ist daher davon auszugehen, dass ein Gentest als zusätzlich notwendige GKV-Leistung erforderlich ist.(1)

*Gentest:*

Die Kosten für den Gentest sind ggf. davon abhängig, wie viele und welche Gene untersucht werden. Im Regelfall wird ein Panel verschiedener Gene untersucht, um die genetische Ursache neuropädiatrischer Erkrankungen festzustellen. Die Anzahl und Auswahl der untersuchten Gene im Panel kann sich allerdings von Fall zu Fall unterscheiden.

Für Gentests gilt:

- EBM 11301 „Grundpauschale humangenetische in-vitro-Diagnostik bei Probeneinsendung“ € 25,01 (224 Punkte)(3)
- EBM 11302 „Zuschlag für Gemeinkosten und die wissenschaftliche ärztliche Beurteilung und Befundung komplexer genetischer Analysen im individuellen klinischen Kontext bei seltenen Erkrankungen“ € 114,89 (927 Punkte)(3)

Für den Gentest selbst:

- EBM 19453 „Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften“ € 84,03 (678 Punkte) (3)

Im Rahmen der Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A ist zu erwarten, dass regelmäßig Laboruntersuchungen durchgeführt werden. In der Literatur werden verschiedene anfängliche Laboruntersuchungen empfohlen, darunter wichtige biochemische Marker wie erhöhter S-Sulfocystein-Spiegel (SSC) im Urin oder Plasma, gesenkter Harnsäurespiegel (oder Fehlen

von Harnsäure) im Plasma, niedriger Cystein- und Homocysteinspiegel im Plasma.(4, 5) Es ist außerdem zu erwarten, dass zusätzliche bildgebende Untersuchungen wie Elektroenzephalogramme (EEG), MRT, Computertomografie und Ultraschall durchgeführt werden und eine Reihe von Terminen bei medizinischem Fachpersonal oder Pädiatern anfallen. (4-6) Alle Punkte sind außerdem wesentliche Bestandteile des aktuellen Therapiestandards. Es bestehen daher keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, abgesehen vom anfänglichen diagnostischen Test. Ärztliche Behandlungskosten, Arzthonorare und Kosten für Routineuntersuchungen, die nicht über die üblichen Ausgaben im Rahmen der Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

**Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Fosdenopterin	Behandlung von Patienten mit MoCD Typ A	Gentest	Erstes Jahr: Einmalige Zahlung pro Patient € 223,29
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 3.3.1 bis 3.3.4 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit,*

*variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro€	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro€	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro€	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Fosdenopterin	Alle Patienten mit MoCD Typ A	Minimum: € 595.979,3 Maximum: € 4.767.834,4*	Erstes Jahr: Einmalige Zahlung pro Patient € 223,93	Nicht zutreffend.	Minimum: € 596.203,23 Maximum: € 4.768.058,3*
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Nicht zutreffend.					
* Therapieschema auf der Grundlage der Verschreibungsinformationen und der Zulassungsstudien. Die Dosierung hängt von Gewicht und Alter ab, und es wird davon ausgegangen, dass die Patienten maximal 8 Durchstechflaschen pro Tag und mindestens 1 pro Tag erreichen. Fosdenopterin wird einmal täglich über einen lebenslangen Zeithorizont verabreicht. Angemachte Durchstechflaschen dürfen nicht gelagert und am nächsten Tag nicht aufgebraucht werden. Es ist daher mit einem Verlust von unbenutzten Vials zu rechnen. (1)					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Fosdenopterin ist das erste und bislang einzige speziell zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von MoCD Typ A. Die Zielpopulation für Fosdenopterin in Deutschland besteht aus schätzungsweise zwei Patienten.

Eine objektive Schätzung des Gesamtversorgungsanteils ist auf Grundlage der Merkmale von Fosdenopterin sowie der oben genannten Indikation und der Indikation in diesem Stadium nicht möglich: Die Zulassung hebt keine Patientengruppe mit Unterversorgung im zugelassenen Anwendungsgebiet von Patienten mit MoCD Typ A besonders hervor, bei denen der Therapienutzen höher oder niedriger ausfallen würde, daher kann kein Versorgungsanteil abgeleitet werden. Die Größe der zugelassenen Population wurde bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation bereits berücksichtigt.

#### Gegenanzeigen und Warnhinweise

Fosdenopterin ist entsprechend den Gegenanzeigen sowie den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung laut Fachinformation anzuwenden. Eine daraus resultierende Veränderung des Versorgungsanteils für Fosdenopterin wird nicht erwartet.(1)

#### Therapieabbruch

Insgesamt fünf der 15 behandelten Patienten brachen die Behandlung ab. Ein behandelter Patient in Studie MCD-202 wurde nach 9 Tagen (und neun Dosen Fosdenopterin) nach ärztlicher Entscheidung im Zusammenhang mit der schlechten neurologischen Prognose für den Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Zwei der verbleibenden vier Patienten mit Therapieabbruch (alle in Studie MCD-501) sind verstorben, und zwei wurden als nicht in Behandlung berichtet. Nach Fertigstellung des klinischen Studienberichts (CSR) für die Studie MCD-501 wurde die Informationen erteilt, dass der Grund für den Abbruch der beiden nicht in Behandlung befindlichen Patienten in einer „auffälligen Bildgebung“ oder einer „schlechten neurologischen Prognose“ bestand. Die Patientenprognose kann sich daher auf den Versorgungsanteil auswirken, doch in einer derart kleinen Patientenpopulation ist dies nicht zu erwarten. (2)

#### Patientenpräferenzen

Es ist nicht möglich, eine hinlängliche evidenzbasierte Aussage zu den Patientenpräferenzen im Hinblick auf die Therapie zu treffen. Angesichts der lebensbedrohlichen Prognose und des Mangels an krankheitsmodifizierenden Therapiealternativen wird eine Präferenz zugunsten der Therapie mit Fosdenopterin erwartet. Inwieweit sich dies auf den Versorgungsanteil auswirkt, kann nicht zuverlässig quantifiziert werden.

#### Ambulanter vs. stationärer Versorgungsbereich

Laut Fachinformation der EMA für Fosdenopterin gilt: „Die Behandlung [mit Fosdenopterin] muss in einem Krankenhaus von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Stoffwechselstörungen hat, eingeleitet und überwacht werden. [...] Wenn dies vom Arzt als angemessen erachtet wird, kann Fosdenopterin zu Hause von der Betreuungsperson des Patienten verabreicht werden.“ Da die Therapie zu Hause verabreicht werden kann, gibt es keine Probleme hinsichtlich des Zugangs zu Fachzentren, die den Versorgungsanteil von Fosdenopterin für die Patienten beeinträchtigen würden.(1)

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 3.3.1 bis 3.3.6 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls ggf. zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise bzw. Publikationen berücksichtigt beziehungsweise bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Alle Angaben zur Behandlungsart und die Angaben zu den zusätzlich erforderlichen Untersuchungen wurden der jeweiligen Verordnungsinformation entnommen.(1) Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, die eine Langzeittherapie erfordert, ging man davon aus, dass das Medikament gleichmäßig über das Jahr verteilt verschrieben wird. Die Arzneimittelpreise wurden auf Basis des Apothekenabgabepreises berechnet, wie er von Sentyln Therapeutics zur Verfügung gestellt und von der IFA GmbH bestätigt wurde.

Die Arzneimittelpreisverordnung und die rechtliche Grundlage nach SGB V wurden einkalkuliert. Die DDD- und ATC-Klassifikationen wurden vom WidO übernommen.(7)

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispielz. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.13.3.1 bis 3.3.7 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste).*

*Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispielz. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. Nulibry Summary of Product Characteristics. 2023.
2. European Medicines Agency. Nulibry EMA D166 update. 2022.
3. KBV. EINHEITLICHER BEWERTUNGSMASSTAB (EBM) 2025 [Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>].
4. Johnson JL, Rajagopalan KV, Wadman SK. Human Molybdenum Cofactor Deficiency. In: Ayling JE, Nair MG, Baugh CM, editors. Chemistry and Biology of Pteridines and Folates. Boston, MA: Springer US; 1993. p. 373-8.
5. Johannes L, Fu C-Y, Schwarz G. Molybdenum Cofactor Deficiency in Humans. *Molecules*. 2022;27(20):6896.
6. Mechler K, Mountford WK, Hoffmann GF, Ries M. Ultra-orphan diseases: a quantitative analysis of the natural history of molybdenum cofactor deficiency. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17(12):965-70.
7. Wido. ATC classification for the German pharmaceutical market 2023 [Available from: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/analytik/arsneimittel-klassifikation/>].

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Fosdenopterin darf nur angewendet werden, wenn der Patient eine genetische Verdachtsdiagnose oder bestätigte genetische Diagnose von MoCD Typ A hat.(1)

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.(1)

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/Minute 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.(1)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichende Anforderungen als die zuvor genannten.

#### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ erteilt. Hierbei gelten folgende Bedingungen:(2)

- Es handelt sich um ein Medizinprodukt, das in seiner Verordnung eingeschränkt ist.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) reicht regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit (PSUR) ein.
- Der MAH führt die notwendigen, im Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen durch (siehe Abschnitt 3.4.4).
- Der MAH muss in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der europäische öffentliche Bewertungsbericht für Fosdenopterin nennt die folgenden Maßnahmen unter den Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:(2)

- Risikomanagement-Plan

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichende Anforderungen.

### **3.4.4 Informationen zum Risikomanagement-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risikomanagement-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die im EU-Risikomanagement-Plan beschriebenen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-6 aufgeführt. (1)

**Tabelle 3-6: Risikomanagement-Plan (2)**

Potenzielles Risiko	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
Medikationsfehler bei der Verabreichung zu Hause	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Angabe in der Fachinformation, Abschnitt 4.2 und Abschnitt 6.6, dass der Arzt 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 muss.</p> <p>Angabe in der Gebrauchsinformation, Abschnitt 3, dass der Arzt oder medizinisches Fachpersonal den Patienten/die Betreuungsperson in die Zubereitung von Fosdenopterin und die Verabreichung einer Dosis einweisen wird.</p> <p>Abschnitt 5 der PL enthält die Aufbewahrungsbedingungen sowie Anweisungen, das Arzneimittel nicht zu verwenden, wenn sich Partikel in der Lösung befinden oder die Lösung verfärbt ist.</p> <p>Der Umkarton trägt die Hinweise „Packungsbeilage beachten“ und „Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution“ sowie die Aufbewahrungsbedingungen.</p> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformation:</b></p> <p>Rechtlicher Status: Fosdenopterin ist verschreibungspflichtig.</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Hinweise zur Anwendung</p> <p>Infusionstagebuch</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) zu Fosdenopterin</p>
Fehlende Informationen: Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Warnhinweis in der Fachinformation, Abschnitt 4.6, dass bisher keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Fosdenopterin bei Schwangeren vorliegen, dass keine ausreichenden tierexperimentellen Studien vorliegen und dass die Anwendung von Fosdenopterin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen wird.</p> <p>Warnhinweis in der Fachinformation, Abschnitt 4.6, dass nicht bekannt ist, ob Fosdenopterin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen, dass ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></p> <p>Nichtinterventionelle PASS zu Fosdenopterin</p>

	<p>kann und dass eine Entscheidung darüber getroffen werden muss, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Fosdenopterin zu unterbrechen ist, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen ist.</p> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformation:</b> Rechtlicher Status: Fosdenopterin ist verschreibungspflichtig.</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine.</p>	
<p>Fehlende Informationen: Langfristige Sicherheit</p>	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Angabe in der Fachinformation, Abschnitt 5.1, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten und dass für Jugendliche und Erwachsene nur begrenzte Daten vorliegen.</p> <p><b>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung außerhalb der Produktinformation:</b> Rechtlicher Status: Fosdenopterin ist verschreibungspflichtig.</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b> Nichtinterventionelle PASS zu Fosdenopterin</p>

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Vor der Markteinführung von Fosdenopterin muss der MAH in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen. Das Schulungsmaterial soll Medikationsfehler minimieren.(2)

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Fosdenopterin vermarktet wird, allen Patienten/Betreuungspersonen, von denen erwartet wird, dass sie Fosdenopterin zu Hause anwenden, folgendes Schulungsmaterial durch den Arzt zur Verfügung gestellt wird:(2)

- Hinweise zur Anwendung
- Infusionstagebuch

Hinweise zur Anwendung:

- Wichtige Informationen, die Patienten/Betreuungspersonen erhalten müssen, bevor sie Fosdenopterin zubereiten und verabreichen

- Anweisungen zum Zeitraum, über den das Arzneimittel verabreicht werden muss • Eine Beschreibung des Lösungsmittels zur Rekonstitution
- Die erforderliche Verabreichungszeit nach der Rekonstitution
- Schritt-für-Schritt-Anleitung (mit Abbildungen der meisten Schritte sowie Schrift und Weißraum)

#### Infusionstagebuch:

- Es soll auch als Kommunikationsinstrument zwischen Arzt, Patient und Betreuungsperson zur Überwachung der Sicherheit und zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung dienen.
- Dieses Dokument wird die folgenden Punkte enthalten:
  - Notfallnummern
  - Die vom behandelnden Arzt verordnete Dosis und das Verabreichungsschema
  - Aufzeichnungen über die Verabreichung des Arzneimittels durch die Betreuungsperson, einschließlich Daten, verabreichte Dosen, unerwünschte Ereignisse, Medikationsfehler und Komplikationen bei der Verabreichung zu Hause

Da Fosdenopterin unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen wurde, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der MAH innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen durchführen:

- Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Fosdenopterin zu gewährleisten, wird der MAH jährlich alle neuen Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Fosdenopterin vorlegen, jährlich (mit jährlicher Neubewertung).
- Nichtinterventionelle PASS: Um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Fosdenopterin weiter zu charakterisieren, soll der MAH eine prospektive Beobachtungsstudie an mit Fosdenopterin behandelten Patienten mit MoCD Typ A durchführen und die Ergebnisse einreichen, jährlich (mit jährlicher Neubewertung) (2).

#### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend. Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichende Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 3.4.1 bis 3.4.5 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA beruhen die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung auf den Angaben aus der Fachinformation, dem EPAR der EMA und den dort enthaltenen Angaben zum Risikomanagement-Plan für die Überwachung der Behandlung mit Fosdenopterin.(1)

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispielz. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispielz. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. Nulibry Summary of Product Characteristics. 2023.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Nulibry. 2022.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera)etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformation wurde zuletzt überarbeitet am 21. Juli 2023.(1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Die Fachinformation für Fosdenopterin sieht keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen für die Anwendung vor, die eine Anpassung des EBM erforderlich machen würden.(2)

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM-Version des ersten Quartals 2025 verwendet.(1)

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispielz. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, sodass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispielz. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispielz. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. KBV. EINHEITLICHER BEWERTUNGSMASSTAB (EBM) 2025 [Available from: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>].
2. European Medicines Agency. Nulibry Summary of Product Characteristics. 2023.