

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Sirolimus(Faziales Angiofibrom bei tuberöser Sklerose,
≥ 6 Jahre)

Vom 21. März 2024

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3. Bürokratiekostenermittlung	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss	19
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B. Bewertungsverfahren	31
1. Bewertungsgrundlagen	31
2. Bewertungsentscheidung	31
2.1 Nutzenbewertung	31
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33

2. Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1 Stellungnahme der Plusultra pharma GmbH.....	39
5.2 Stellungnahme der Tuberöse Sklerose Deutschland e.V., Tuberöse Sklerose-Zentrum Worms.....	61
5.3 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	67
D. Anlagen.....	71
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	71

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die

Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 beschlossen, gemäß § 35a Absatz 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Absatz 1 VerfO eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Sirolimus in der Indikation „Behandlung von Angiofibromen im Gesicht in Verbindung mit tuberöser Sklerose bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren“ zu veranlassen.

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sirolimus am 1. Oktober 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 17. August 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Sirolimus zur Behandlungfazialer Angiofibrome bei tuberöser Sklerose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-28) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG

vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sirolimus nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sirolimus (Hyftor) gemäß Fachinformation

Hyftor wird angewendet zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. März 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sirolimus wie folgt bewertet:

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Angiofibromen im Gesicht, die in Verbindung mit tuberöser Sklerose auftreten

Für Sirolimus zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter ab 6 Jahren liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die pivotale Zulassungsstudie NPC-12G-1, die Dosisescalationsstudie OSD-001-001 und die einarmige Langzeitstudie NPC-12G-2.

Bei der Studie NPC-12G-1 handelt es sich um eine multizentrische, stratifizierte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Kindern und Erwachsenen mit Angiofibromen in Zusammenhang mit TSC. Die Studie wurde ausschließlich an Studienzentren in Japan durchgeführt. Die Studienteilnehmenden mussten eine gesicherte Diagnose einer tuberösen Sklerose (TSC) nach Northrup und Krueger haben und bei Screening 3 oder mehr rötliche Angiofibrom-Papeln im Gesicht aufweisen. Zudem dürften die Patientinnen und Patienten entweder nicht für eine Lasertherapie oder eine Operation infragekommen oder diese Therapieoptionen nicht wünschen. In die Studie wurden insgesamt 62 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Zuteilungsverhältnis 1:1 stratifiziert nach Altersgruppen randomisiert wurden. Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 12 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die

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

kombinierte Verbesserung der Angiofibrome mittels Fotografien zu Woche 12 gemäß IRC (Independent Review Committee).

Bei der Studie OSD-001-001 handelt es sich um eine monozentrische, stratifizierte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisescalationsstudie im Parallelgruppendesign bei Kindern und Erwachsenen mit Angiofibromen in Zusammenhang mit TSC. Die Studie wurde ausschließlich an einem Studienzentrum in Japan durchgeführt. Die Studienteilnehmenden mussten eine gesicherte Diagnose einer tuberösen Sklerose (TSC) gemäß der Leitlinie der Japanischen Dermatologischen Vereinigung haben und bei Screening 3 oder mehr rötliche Angiofibrom-Papeln im Gesicht aufweisen. Zudem dürften die Patientinnen und Patienten entweder nicht für eine Lasertherapie oder eine Operation infragekommen oder diese Therapieoptionen nicht wünschen. In die Studie wurden insgesamt 36 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 8 Studienteilnehmende die fachinformationskonforme Dosierung von Sirolimus erhalten haben (12 Teilnehmende erhielten Placebo). Die Behandlung erfolge über einen Zeitraum von 12 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß Prüfarzt bzw. Prüfarztin.

Die Studie NPC-12G-2 ist eine offene, unkontrollierte, multizentrische einarmige Langzeitstudie, in die sowohl Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer aus der Studie NPC-12G-1 nach Studienende als auch neu registrierte Personen aufgenommen wurden. Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen im Wesentlichen denen der Studie NPC-12G-1. In die Studie wurden insgesamt 94 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Behandlung erfolge über einen Zeitraum von 52 Wochen.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der 12-wöchigen randomisierten doppelblinden Phase der Zulassungsstudie NPC-12G-1 sowie der Studie OSD-001-001 herangezogen. Die Daten der Daten der Langzeitstudie NPC-12G-2 werden ergänzend dargestellt.

Mortalität

In keiner der Studien traten Todesfälle auf.

Morbidität

Die Verbesserung der Angiofibrome im Gesicht ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer diesbezüglich Endpunkterhebungen mit unterschiedlichen Operationalisierungen „Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome“ und „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ vor.

Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome (ergänzend dargestellt)

Die „kombinierte Verbesserung der Angiofibrome“ war in den Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 der primäre Endpunkt. In der einarmigen Langzeitstudie NPC-12G-2 wurde dieser Endpunkt ebenfalls erhoben.

Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wurde in den Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 zu Woche 12 und in der Studie NPC-12G-2 zu Woche 52 bewertet. Der kombinierte Endpunkt besteht aus den Einzelkomponenten „Verbesserung in der Größe der Angiofibrome“ und „Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome, beurteilt anhand der Pantone-Farbskala“.

Die Beurteilung der Verbesserung der Angiofibrome erfolgt in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 auf der Basis von Fotografien. Die Fotografien jeder Läsion werden zusammen mit einer Farbskala

mit einem Maßstabsbalken zu den geplanten Studienvisiten erfasst. Nach Möglichkeit sollen zu den jeweiligen Studienvisiten die Fotografien von der gleichen Person aufgenommen werden. Die Kamera als auch die Schulung im Umgang werden durch den Sponsor gestellt.

Die Bewertung der Fotografien erfolgt in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC). Die Mitglieder des IRC bestehen aus Dermatologen, die hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet und nicht am Behandlungs- bzw. Durchführungsprozess der Studien beteiligt waren. Die Bewertung der Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und der Rötung der Angiofibrome erfolgt durch das IRC. Es wurden nur die Hautstellen bewertet, auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde.

Im Dossier wird vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc festgelegt, dass eine Verbesserung gegenüber Studienbeginn definiert ist als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).

In der Studie OSD-001-001 wurde die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 durch das Prüfpersonal bewertet. Dass die Bewertung mittels Prüfpersonal erfolgen sollte, wird ausschließlich im Dossier berichtet. Der Endpunkt umfasst die gleichen Einzelkomponenten wie in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2. Allerdings erfolgt die Beurteilung ausschließlich auf Basis der 3 größten Tumoren an voneinander entfernten Stellen aus isolierten Papeln mit einem Längsdurchmesser von mindestens 2 mm. Die Bewertung der Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und der Rötung der Angiofibrome erfolgt durch das Prüfpersonal nach festgelegten Kriterien. Ein Score für die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wird durch das Aufaddieren beider Einzelkomponenten gebildet. Positive Werte stehen für eine Verbesserung der Angiofibrome. Gemäß den Angaben im Dossier, Modul 4, kann ein maximaler Wert für die Verbesserung von 4 (deutlich verbessert in Größe und Rötung) sowie ein Minimalwert von -2 (exazerbiert in Größe und Rötung) anhand der in den Studienunterlagen präspezifizierten Kriterien erreicht werden. Im Dossier wird vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc festgelegt, dass die Verbesserung zu Woche 12 gegenüber Studienbeginn definiert ist als das Erreichen eines Scores von 1,5 (verbessert) oder höher.

Die Operationalisierung des Endpunkts ist sowohl in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 als auch der Studie OSD-001-001 nicht vollumfänglich nachvollziehbar. Die Beurteilung bzw. Bewertung der Größe und Rötungfazialer Angiofibrome erfolgt anhand jeweils unterschiedlicher festgelegter Kriterien. Jedoch finden sich keine Angaben zur Validierung dieser Kriterien sowie der zugeordneten Kategorien und Scores.

Das Messinstrument kombinierte Verbesserung der Angiofibrome weist in den unterschiedlichen Operationalisierungen in den Studien NPC-12G-1, NPC-12G-2 und OSD-001-001 jeweils Limitationen auf. Insgesamt wird das Messinstrument daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, jedoch ergänzend dargestellt.

Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA (Index for facial Angiofibromas)

Der post hoc ausgewertete Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ ist in der Studie NPC-12G-1 definiert als eine Bewertung der Angiofibrome mittels „Index for Facial Angiofibromas“ (IFA). Die Begutachtung wird retrospektiv auf Basis von Fotografien (jeweils 3 pro Visite), die für den primären Endpunkt erstellt wurden, durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IEC) durchgeführt. Die Bewertung der Mitglieder (n = 3) erfolgte unabhängig voneinander und gegenüber der Therapie verblindet sowie ausschließlich für die Visiten zu Baseline und zu Woche 12 (randomisierte Zuteilung). Abschließend wurde ein IFA-Gesamtwert als Mittelwert der einzelnen IEC-Bewertungen

erzeugt. Der IFA wurde entwickelt, um geringfügige Veränderungen und die Verbesserung von Gesichts-Angiofibromen in einem numerischen Wert zu erfassen. Beurteilt werden die Größe, die Rötung und das Ausmaß von Angiofibromen mit einem 20-Punkte-Scoring-System verteilt auf 8 Items. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 20 Punkte betragen, wobei höhere Werte auf eine schwere Krankheitslast hinweisen. Es wurden nur die Hautstellen bewertet, auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde.

Eine Verbesserung ist definiert als jegliche Verbesserung des IFA-Gesamtscores zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline. Alle Auswertungen zu diesem Endpunkt erfolgten post hoc nach dem finalen Datenschnitt.

In den Studien NPC-12G-2 und OSD-001-001 wurde der Endpunkt nicht erfasst.

Der Endpunkt wurde nach dem finalen Datenschnitt post hoc definiert und ausgewertet. Die Grundlage der Bewertung bilden die Fotografien, die für die Bewertung des primären Endpunkts erstellt wurden. Diese Fotografien sollten möglichst durch eine vorab geschulte Person je Studienzentrum aufgenommen werden. Von besonderer Relevanz erscheint hier der exakte und immer gleiche Abstand zur betroffenen Hautfläche. Genaue Angaben zur Schulung (Abstand zu den Läsionen, Licht) wurden nicht identifiziert, von einer standardisierten Aufnahme der Fotografien und Einheitlichkeit zwischen den Studienzentren ist aufgrund der Schulung dennoch auszugehen. Insgesamt ist der IFA-Score mit Unsicherheiten behaftet, da eine Validierung innerhalb der pivotalen Studie erfolgte. Weitere Validierungsstudien wurden nicht identifiziert.

Zur Instrumentenentwicklung liegen keine Informationen vor. Das Instrument weist zwar eine gute interne Konsistenz auf, die sich durch eine hohe Intrarater- und Interrater-Reliabilität zeigte, jedoch erfolgte diese Untersuchung nicht in einer externen Validierungsstudie, sondern im Rahmen der pivotalen Studie NPC-12G-1 anhand der Studienpopulation. Nach Angaben der Autoren zeige sich eine sichtbare Verbesserung durch eine Verringerung des IFA-Scores um ≥ 2 Punkte. Aufgrund fehlender Angaben zur Entwicklung des Instruments können mögliche Boden-/Deckeneffekte nicht beurteilt werden. Untersuchungen zur Änderungssensitivität des Indexes und zur Konstruktvalidität liegen ebenfalls nicht vor.

Die Responderanalyse Verbesserung um ≥ 3 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Sirolimus. Der Response zeigt sich bei mehr als 2/3 der Patientinnen und Patienten im Sirolimus-Arm, während der Response im Vergleichsarm nahezu nicht vorhanden ist. Aufgrund der Effektgröße werden die Ergebnisse dieses Endpunkts trotz der angegebenen bedeutsamen Unsicherheiten im Hinblick auf die Validität des Messinstruments für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine Quantifizierung dieses Behandlungseffekts ist jedoch aufgrund der dargestellten Unsicherheiten nicht möglich.

Lebensqualität

In den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 wurden der DLQI (Dermatology Life Quality Index) und der CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) erhoben. Für Kinder und Erwachsene, die 16 Jahre und älter sind, wurde der DLQI und für Kinder, die 15 Jahre und jünger sind, der CDLQI verwendet.

Bei DLQI (≥ 16 Jahre) und CDLQI (< 16 Jahre) handelt es sich um validierte Fragebögen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der

Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Erhebungsinstrumente DLQI/CDLQI werden im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als valide eingeschätzt.

Der mittlere Gesamtscore war in beiden Behandlungsarmen der Studie NPC-12G-1 sowohl für den DLQI als auch für den CDLQI niedrig, was für eine gute Lebensqualität bereits zu Baseline spricht. Es zeigen sich bei der Veränderung der CDLQI/DLQI-Gesamtscore zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der ergänzend dargestellten Studie NPC-12G-2 zeigte sich in der Veränderung der des CDLQI-Gesamtscores zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline kein Unterschied. Auch beim DLQI zeigte sich nur eine geringe Verbesserung des Gesamtscores von -0,5 Punkten. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Lebensqualität in der Studie NPC-12G-2 nicht möglich.

Nebenwirkungen

Für die Sicherheitsendpunkte liegen Metaanalysen aus den Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 vor. In der metaanalytischen Auswertung der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 zeigten sich in den Endpunkten schwere UEs und SUEs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Endpunkt Abbruch wegen UEs traten in keiner der beiden Studien Ereignisse auf.

Für das präspezifizierte UE von speziellem Interesse (AESI) „Symptome von Hautreizungen“ zeigte sich in den Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Sirolimus.

In der ergänzend dargestellten Studie NPC-12G-2 traten bei 6,4 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer Schwere UEs auf. SUEs traten bei 9,6 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer auf. UEs, die das zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten bei 2,1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer auf. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen für diese Studie nicht möglich.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der pivotalen Zulassungsstudie NPC-12G-1, der Dosisescalationsstudie OSD-001-001 und die einarmigen Langzeitstudie NPC-12G-2 vor.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der 12-wöchigen randomisierten doppelblinden Phase der Zulassungsstudie NPC-12G-1 sowie der Studie OSD-001-001 herangezogen. Die Daten der Langzeitstudie NPC-12G-2 werden ergänzend dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

In den Studien traten keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigten sich somit keine Unterschiede.

In der Endpunktkategorie Morbidität legt der pharmazeutische Unternehmer für den patientenrelevanten Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome im Gesicht Erhebungen mit

unterschiedlichen Operationalisierungen vor. Die Erhebung „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ in der Studie NPC-12G-1 wird trotz bedeutsamer Limitationen in der Operationalisierung für die Nutzenbewertung herangezogen. Es zeigt sich für den Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome um ≥ 3 Punkte gemäß IFA zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sirolimus. Aufgrund der Effektgröße werden die Ergebnisse dieses Endpunkts trotz der angegebenen bedeutsamen Unsicherheiten im Hinblick auf die Validität des Messinstruments für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine Quantifizierung dieses Behandlungseffekts ist jedoch vor dem Hintergrund der dargestellten Unsicherheiten nicht möglich.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie NPC-12G-1 über den DLQI bzw. CDLQI erhoben. Es zeigt sich in der Studie NPC-12G-1 bei der Veränderung der CDLQI/DLQI-Gesamtscore zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in der metaanalytischen Auswertung der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 in den Endpunkten schwere UEs und SUEs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Endpunkt Abbruch wegen UEs traten in keiner der beiden Studien Ereignisse auf. Im Detail liegt für das spezifische UE „Symptome von Hautreizungen“ ein Nachteil von Sirolimus vor.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen ein Zusatznutzen von Sirolimus basierend auf dem Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da die Größenordnung des Behandlungseffektes insbesondere aufgrund unzureichender Angaben zur Entwicklung und der damit einhergehenden unklaren Validität des Messinstruments nicht abschließend beurteilt werden kann.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001.

Das Verzerrungspotential in den Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 wird während der verblindeten Behandlungsphase von 12 Wochen als niedrig eingeschätzt.

Unsicherheiten entstehen durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet einer chronischen Erkrankung als mit 12 Wochen zu kurz zu bewertende Studiendauer der direkt vergleichenden Studien sowie der bedeutsamen Unsicherheiten bezüglich des eingesetzten Messinstrumentes.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Hyftor mit dem Wirkstoff Sirolimus.

Sirolimus ist zugelassen zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Zulassungsstudie NPC-12G-1, der Dosisescalationsstudie OSD-001-001 und der einarmigen Langzeitstudie NPC-12G-2 vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird ein Zusatznutzen von Sirolimus basierend auf dem Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da die Größenordnung des Behandlungseffektes insbesondere aufgrund unzureichender Angaben zur Entwicklung des Messinstruments und der damit einhergehenden unklaren Validität nicht abschließend beurteilt werden kann. Es verbleiben Unsicherheiten durch Limitationen in der Operationalisierung des Endpunktes Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA und durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer der direkt vergleichenden Studien. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (G23-28) zugrunde gelegt. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen für der Untergrenze auszugehen. Dies liegt maßgeblich in einem zu gering angesetzten Anteilswert für faziale Angiofibrome begründet. Die Obergrenze hingegen ist mit Unsicherheit behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hyftor (Wirkstoff: Sirolimus) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. März 2024):

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

Falls sich kein Behandlungseffekt zeigt, sollte die Anwendung von Sirolimus nach 12 Wochen abgebrochen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2024).

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

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sirolimus	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Der Verbrauch wird gemäß der Fachinformation für die relevanten Altersgruppen (Kinder ab 6 bis 11 Jahre, Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene) berechnet.

Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die in der Fachinformation angegebene Dosismenge für Läsionsoberfläche von 50 cm² herangezogen. Für die Berechnung der oberen Kostenspanne wurde die in der Fachinformation angegebene maximale Tagesdosis (für die entsprechende Altersgruppe) herangezogen.

Basierend auf der Dauer der Haltbarkeit nach dem 1. Öffnen (4 Wochen) wird auch bei geringerer Dosismenge ein Mindestverbrauch von 13 Tuben pro Jahr berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Kinder 6 bis 11 Jahre					
Sirolimus	125 mg – 300 mg	250 mg – 600 mg	2 x 125 mg – 2 x 300 mg	365,0	730 x 125 mg – 730 x 300 mg
Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene					
Sirolimus	125 mg – 400 mg	250 mg – 800 mg	2 x 125 mg – 2 x 400 mg	365,0	730 x 125 mg – 730 x 400 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sirolimus 2 mg/g	10 g GEL	694,04 €	2,00 €	37,80 €	654,24 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden

Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Angiofibromen im Gesicht, die in Verbindung mit tuberöser Sklerose auftreten

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 13. Oktober 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sirolimus beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 13. Februar 2024 vorgelegt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. März 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Februar 2024 5. März 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. März 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss

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

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

Sirolimus (Faziale Angiofibrome bei tuberöser Sklerose, ≥ 6 Jahre)

Vom 21. März 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. März 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Februar 2024 (BAnz AT 25.04.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Sirolimus

Beschluss vom: 21. März 2024

In Kraft getreten am: 21. März 2024

BAnz AT 08.05.2024 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Mai 2023):

Hyftor wird angewendet zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. März 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Sirolimus ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Angiofibromen im Gesicht, die in Verbindung mit tuberöser Sklerose auftreten

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Sirolimus:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Angiofibromen im Gesicht, die in Verbindung mit tuberöser Sklerose auftreten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der Verbesserung der Angiofibrome.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie NPC-12G-1: pivotale Zulassungsstudie, Phase III-RCT, Sirolimus vs. Placebo, 12 Wochen, Datenschnitt: 21.10.2016

Studie OSD-001-001: Dosisescalationsstudie im Parallelgruppendesign, RCT, Sirolimus (Kohorte mit der zulassungskonformer Dosierung von 0,2 %) vs. Placebo, 12 Wochen, Datenschnitt: 30.09.2014

Studie NPC-12G-2: einarmige Langzeitstudie, offen, unkontrolliert, Datenschnitt: 26.09.2018 (ergänzend dargestellt)

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 13. Februar 2024, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Studie NPC-12G-1 Endpunkt	Sirolimus		Placebo		Sirolimus vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^b p-Wert
Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA zu Woche 12					
Verbesserung um ≥ 3 Punkte ^c	30	21 (70,0)	32	1 (3,1)	22,40 [3,21; 156,39] 0,0017

Studie NPC-12G-1 Endpunkt	Sirolimus		Placebo		Sirolimus vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^b p-Wert
Kombinierte Verbesserung^d der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß IRC (ergänzend dargestellt)					
3 = deutlich verbessert	30	18 (60,0)	32	0 (0,0)	39,43
2 = verbessert					[2,48; 626,22]; 0,01

Studie OSD-001-001 Endpunkt	Sirolimus		Placebo		Sirolimus vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^b p-Wert
Kombinierte Verbesserung^e der Angiofibrome zu Woche 12 (ergänzend dargestellt)					
Score von 1,5 oder höher	8	8 (100)	12	3 (25,0)	3,57 [1,47; 8,69]; 0,005

Studie NPC-12G-2 (ergänzend dargestellt) Endpunkt	Sirolimus	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 52 gemäß IRC^f (ergänzend dargestellt)	93	68 (73,1)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie NPC-12G-1 Endpunkt	Sirolimus			Placebo			Sirolimus vs. Placebo
	N ^a	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	N ^a	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	p-Wert ^g
Personen < 16 Jahre^h (CDLQI)							
CDLQI-Gesamtscore ⁱ (Veränderung zu Woche 12)	10	1,2 (1,55)	-0,4 (2,07)	10	0,8 (0,92)	0,1 (1,91)	0,639

Personen ≥ 16 Jahre ^h (DLQI)							
DLQI-Gesamtscore ⁱ (Veränderung zu Woche 12)	16	2,1 (4,65)	-0,1 (3,43)	18	2,4 (3,16)	-0,9 (2,49)	0,076

Studie NPC-12G-2 (ergänzend dargestellt)	Sirolimus			
	N^j	Baseline MW (SD)	N^k	Veränderung zu Woche 52 MW (SD)
DLQI- und CDLQI- Gesamtscore ^{h,l}				
< 16 Jahre (CDLQI) ^m	37	0,7 (1,08)	33	0,0 (1,52)
≥ 16 Jahre (DLQI) ^m	46	1,4 (2,67)	40	-0,5 (2,19)

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Sirolimus		Placebo		Sirolimus vs. Placebo
	N^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
UE					
Studie NPC-12G-1	30	27 (90,0)	32	22 (68,8)	-
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	7 (87,5)	12	7 (58,3)	-
Schwere UE					
Studie NPC-12G-1	30	0	32	0	-
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	1 (12,5)	12	0	4,41

Endpunkt Studie	Sirolimus		Placebo		Sirolimus vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
					[0,20; 95,97]; 0,34
Meta-Analyse ^o	38	1 (2,6)	44	0	4,33 [0,20; 94,83]; 0,35
SUE					
Studie NPC-12G-1	30	1 (3,3)	32	0	3,20 [0,14; 75,52]; 0,47
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	1 (12,5)	12	1 (8,3)	1,50 [0,11; 20,68]; 0,76
Meta-Analyse ^o	38	2 (5,3)	44	1 (2,3)	2,79 [0,25; 31,33]; 0,41
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
Studie NPC-12G-1	30	0	32	0	-
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	0	12	0	-
Meta-Analyse ^o	38	0	44	0	-

Endpunkt	Sirolimus		Placebo		Sirolimus vs. Placebo
Studie	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Studie NPC-12G-1	Keine schweren UE aufgetreten				
Studie OSD-001-001 ⁿ	Keine signifikanten Unterschiede				
SUEs nach MedDRA (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Studie NPC-12G-1	Keine signifikanten Unterschiede				
Studie OSD-001-001 ⁿ	Keine signifikanten Unterschiede				
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Symptome von Hautreizungen ^p					
Studie NPC-12G-1	30	24 (80,0)	32	15 (46,9)	1,71 [1,13; 2,57]; 0,01
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	7 (87,5)	12	3 (25,0)	3,50 [1,27; 9,65]; 0,02

Studie NPC-12G-2 ^{h,q} (ergänzend dargestellt) Endpunkt	Sirolimus	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

<i>Schwere UE</i>	<i>94</i>	<i>6 (6,4)</i>
<i>SUE</i>	<i>94</i>	<i>9 (9,6)</i>
<i>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</i>	<i>94</i>	<i>2 (2,1)</i>

a. Anzahl Personen in der Auswertung.

b. Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur.

c. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 20 annehmen (höhere Werte = schwere Krankheitslast). 3 Punkte und mehr entsprechen demnach einer Responderschwelle von min. 15%.

d. Die Verbesserung wird gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).

e. Im Dossier, Modul 4, wird vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc festgelegt, dass die Verbesserung zu Woche 12 gegenüber Studienbeginn beurteilt wird als das Erreichen eines Scores von 1,5 (verbessert) oder höher.

f. Angaben aus dem Dossier, Modul 4.

g. Wilcoxon-Rangsummentest

h. Alter zum Zeitpunkt der ersten Visite (Screening).

i. DLQI- und CLDQI-Gesamtscore (0–30 Punkte) berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte. Ein höherer Wert entspricht einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität.

j. Anzahl Personen mit Daten zu Baseline.

k. Anzahl Personen in der Auswertung zu Woche 52.

l. In die Studie wurden 4 Kinder zwischen 3 und 5 Jahren eingeschlossen, die gemäß Zulassung nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

m. Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung.

n. Angabe aus dem Dossier, Modul 4. In den Studienunterlagen konnten keine Angaben identifiziert werden.

o. Annahme eines Modells mit festen Effekten. Die Mantel-Haenszel-Methode wurde ohne Kontinuitätskorrektur als Pooling-Methode angewendet.

p. AESI: Symptome einer Hautirritation (z.B. Erythem, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme etc.)

q. Auswertung erfolgt im SAS. Ergebnisse beziehen sich auf den medianen Erfassungszeitraum von 792 Tagen (min; max: 6; 951)

Verwendete Abkürzungen:

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IFA: Index for Facial Angiofibromas; IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert, n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

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

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Angiofibromen im Gesicht, die in Verbindung mit tuberöser Sklerose auftreten

ca. 1 500 – 5 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hyftor (Wirkstoff: Sirolimus) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. März 2024):

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

Falls sich kein Behandlungseffekt zeigt, sollte die Anwendung von Sirolimus nach 12 Wochen abgebrochen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Angiofibromen im Gesicht, die in Verbindung mit tuberöser Sklerose auftreten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sirolimus	8 505,12 € - 19 103,81 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Angiofibromen im Gesicht, die in Verbindung mit tuberöser Sklerose auftreten

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. März 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 08.05.2024 B2 (<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2024&edition=BAnz+AT+08.05.2024>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Sirolimus zur Behandlung fazialer Angiofibrome bei tuberöser Sklerose, ≥ 6 Jahre ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Oktober 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Sirolimus eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Januar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 13. Februar 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sirolimus (Faziales Angiofibrom bei tuberöser Sklerose, ≥ 6 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sirolimus (Faziales Angiofibrom bei tuberöser Sklerose, ≥ 6 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sirolimus
- **Handelsname:** Hyftor
- **Therapeutisches Gebiet:** Faziales Angiofibrom (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Plusultra pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2024
- **Beschlussfassung:** Ende März 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 SGB V

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2a VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-10-01-D-973)

Modul 1

(PDF 499,16 kB)

Modul 2

(PDF 392,02 kB)

Modul 3

(PDF 817,98 kB)

Modul 4

(PDF 2,47 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1003/>

02.01.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,36 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 350,98 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 237,46 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2024
 - Mündliche Anhörung: 05.02.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sirolimus - 2023-10-01-D-973*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 05.02.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sirolimus (Faziales Angiofibrom bei tuberöser Sklerose, ≥ 6 Jahre) - Gemeinsamer Bundesa
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Februar 2024 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Plusultra pharma GmbH	23.01.2024
TSDEV-Tuberöse Sklerose Deutschland e.V., Tuberöse Sklerose-Zentrum Worms	22.01.2024
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Plusultra pharma GmbH						
Fr. Bonduelle	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Greiner	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Lückerrath	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Radovan	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
TSDEV-Tuberöse Sklerose Deutschland e.V., Tuberöse Sklerose-Zentrum Worms						
Hr. Prof. Dr. Knuf	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Plusultra pharma GmbH

Datum	23. Januar 2024
Stellungnahme zu	Sirolimus/Hyftor
Stellungnahme von	<i>Plusultra pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Plusultra pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet Das von der Plusultra pharma GmbH (pU) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereichte Dossier zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB von Sirolimus, im Folgenden Hyftor genannt, bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter“ (Plusultra pharma 2023). Klinische Studien Hyftor 2 mg/g Gel ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Die Bewertung erfolgt daher auf Basis der Zulassungsstudien, den randomisiert kontrollierten Studien (RCT) NPC-12G-1 und OSD 001 001 sowie der nicht-kontrollierten Langzeitstudie NPC-12G-2. Die RCT untersuchten Hyftor 2 mg/g Gel im Vergleich zu Placebo für eine Therapiedauer von 12 Wochen. Deshalb wird zusätzlich die offene, nicht kontrollierte Langzeitstudie NPC-12G 2 herangezogen, die die Langzeitanwendung von Hyftor 2 mg/g Gel über 52 Wochen für Wirksamkeit und 104 Wochen für Sicherheit untersucht.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung liegen Daten der pivotalen Zulassungsstudie NPC-12G-1, der Dosisescalationsstudie OSD-001-001 und die einarmigen Langzeitstudie NPC-12G-2 vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der 12-wöchigen randomisierten doppelblinden Phase der Zulassungsstudie NPC-12G-1 sowie der Studie OSD-001-001 herangezogen. Die Daten der Langzeitstudie NPC-12G-2 werden ergänzend dargestellt.
Krankheitsbild des Tuberöse Sklerosekomplex (TSC) und Behandlungsbedarf der assoziierten fazialen Angiofibromen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der tuberöse Sklerosekomplex (TSC) ist eine seltene autosomal dominante genetische Erkrankung, die das Wachstum von gutartigen Tumoren im ganzen Körper verursacht. Das breite klinische Spektrum des TSC ist auf das Vorhandensein von Mutationen in TSC1 und TSC2 zurückzuführen, die eine Dysregulation der mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Signalübertragung verursachen, was zu einer unkontrollierten Zellproliferation führt (Salido-Vallejo et al. 2014). TSC kann jedes Organsystem betreffen, Tumore können sich über das gesamte Leben der betroffenen Patienten hinweg in lebensnotwendigen Organen wie der Haut, Gehirn, Niere, Lunge und dem Herzen entwickeln (Salido-Vallejo et al. 2014). Aufgrund der stark intra-individuellen Ausprägung von TSC über alle betroffenen Organsysteme hinweg, stellt die Behandlung von fazialen Angiofibromen nur einen Teil der Behandlung betroffener Patienten dar. Faziale Angiofibrome sind eine häufige Ausprägung bei TSC, die bei bis zu 80% der Patienten mit TSC auftreten (Salido-Vallejo et al. 2014). Sie manifestieren sich zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr und nehmen in Anzahl und Größe progressiv zu, bevor sie sich nach der Adoleszenz stabilisieren. Sie zeigen sich als hamartomatöse Wucherungen, die als zahlreiche kleine, rosafarbene, erythematöse Papeln auftreten, und neigen dazu, zu Plaques zusammenzuwachsen. Sie treten in der Regel beidseitig und symmetrisch in der Mitte des Gesichts auf und betreffen typischerweise die Nasolabialfalten (Salido-Vallejo et al. 2014). Ohne Behandlung können sie erhebliche	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entstellungen, Blutungen und Juckreiz verursachen, die die Betroffenen physisch, aber auch psychisch belasten (Fogel et al. 2015; Northrup et al. 2021; Salido-Vallejo et al. 2014). Aufgrund der physischen und psychischen Einschränkungen, die sich beispielsweise durch Blutungen, Schmerzen, ein erhöhtes Infektionsrisiko, der Entstellung des Gesichts sowie in einer eingeschränkten Seh- und Atemfunktion manifestieren kann, ist eine lebenslange Therapie notwendig. Die chirurgische Entfernung von fazialen Angiofibromen ist schmerzhaft, erfordert häufig eine Anästhesie, die zu Hyperpigmentierung oder Narbenbildung führen kann, und birgt das Risiko einer Infektion nach der Behandlung. Darüber hinaus wird bei der physikalischen Entfernung die zugrunde liegende Ursache des TSC nicht angesprochen, was zur Neubildung von fazialen Angiofibromen führen kann (Boggarapu et al. 2022). Neben den physikalischen Therapieoptionen werden teilweise systemische Therapien, z. B. mit mTOR-Inhibitoren, eingesetzt. Systemische Therapien werden jedoch nicht zur alleinigen Behandlung von fazialen Angiofibromen empfohlen (Boggarapu et al. 2022). Die Kombination verschiedener Therapieoptionen kann je nach Schweregrad und Verlaufsform angezeigt sein. Die gemeinsame Verwendung von systemisch verabreichtem Sirolimus hat jedoch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von topischem Sirolimus (Egami et al. 2023). Trotz der Behandlungsbedürftigkeit erhält bisher ein großer Teil der Patienten keine Therapie der fazialen Angiofibrome (Boggarapu et al. 2022), was den	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hohen medizinischen Bedarf an neuen wirksamen und sicheren Therapieoptionen wie topischem Hyftor 2 mg/g Gel unterstreicht. Deckung des medizinischen Bedarfs durch Hyftor 2 mg/g Gel Die topische Behandlung mit Hyftor 2 mg/g ist die bevorzugte Therapieoption für Patienten mit vornehmlich milden und moderaten fazialen Angiofibromen gegenüber der systemischen Anwendung von mTOR, da eine lokale Anwendung direkt auf die betroffene Haut den Kontakt mit nicht-betroffenen Körperteilen reduziert und geringere Nebenwirkungen verursacht. Bei Patienten mit weiteren TSC Manifestationen ist die zusätzliche topische Behandlung der fazialen Angiofibrome indiziert und notwendig. Nach Anwendung von chirurgischen und physikalischen Therapien ist die topische Behandlung die adäquate Folgetherapie. Wirksamkeit der topischen Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel Die Wirksamkeit der topischen Behandlung mit Hyftor ist bereits nach 4 Wochen deutlich, nimmt im Behandlungsverlauf bis 12 Wochen zu und ist über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr dauerhaft. Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA Eine Verbesserung der Angiofibrome gemäß Index for Facial Angiofibromas (IFA) anhand der Unabhängigen Bewertungsausschuss (Independent Evaluation Committee [IEC])-Beurteilung um mindestens 15 % der Skalenspannweite wurde in der Studie NPC-12G-1 zum Behandlungsende	<i>Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA (Index for facial Angiofibromas)</i> Der post hoc ausgewertete Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ ist in der Studie NPC-12G-1 definiert als eine Bewertung der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Woche 12) bei 70,0 % der Hyftor-Patienten und bei 3,1 % der Placebo-Patienten berichtet. Dieses Responsekriterium zeigt nach IQWiG-Kriterien einen patientenrelevanten Effekt an. Es ergibt sich ein dramatisch verbessertes Ansprechen mit einer Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA (Verbesserung um ≥ 3 Punkte) mit einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel von mehr als dem 20-fachen (RR [95 %-KI]: 22,40 [3,21; 156,39], $p=0,0017$). Die verbesserte Wirksamkeit bestätigt sich auch in der kombinierten Verbesserung der Angiofibrome und der Verbesserung der Plaques auf dem Kopf.	Angiofibrome mittels „Index for Facial Angiofibromas“ (IFA). Die Begutachtung wird retrospektiv auf Basis von Fotografien (jeweils 3 pro Visite), die für den primären Endpunkt erstellt wurden, durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IEC) durchgeführt. Die Bewertung der Mitglieder ($n = 3$) erfolgte unabhängig voneinander und gegenüber der Therapie verblindet sowie ausschließlich für die Visiten zu Baseline und zu Woche 12 (randomisierte Zuteilung). Abschließend wurde ein IFA-Gesamtwert als Mittelwert der einzelnen IEC-Bewertungen erzeugt. Der IFA wurde entwickelt, um geringfügige Veränderungen und die Verbesserung von Gesicht-Angiofibromen in einem numerischen Wert zu erfassen. Beurteilt werden die Größe, die Rötung und das Ausmaß von Angiofibromen mit einem 20-Punkte-Scoring-System verteilt auf 8 Items. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 20 Punkte betragen, wobei höhere Werte auf eine schwere Krankheitslast hinweisen. Es wurden nur die Hautstellen bewertet, auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde. Eine Verbesserung ist definiert als jegliche Verbesserung des IFA-Gesamtscores zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline. Alle Auswertungen zu diesem Endpunkt erfolgten post hoc nach dem finalen Datenschnitt. In den Studien NPC-12G-2 und OSD-001-001 wurde der Endpunkt nicht erfasst. Der Endpunkt wurde nach dem finalen Datenschnitt post hoc definiert und ausgewertet. Die Grundlage der Bewertung bilden die Fotografien, die für die Bewertung des primären Endpunkts erstellt wurden. Diese Fotografien sollten möglichst durch eine vorab geschulte Person je Studienzentrum aufgenommen werden. Von besonderer Relevanz erscheint hier der exakte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und immer gleiche Abstand zur betroffenen Hautfläche. Genaue Angaben zur Schulung (Abstand zu den Läsionen, Licht) wurden nicht identifiziert, von einer standardisierten Aufnahme der Fotografien und Einheitlichkeit zwischen den Studienzentren ist aufgrund der Schulung dennoch auszugehen. Insgesamt ist der IFA-Score mit Unsicherheiten behaftet, da eine Validierung innerhalb der pivotalen Studie erfolgte. Weitere Validierungsstudien wurden nicht identifiziert. Zur Instrumentenentwicklung liegen keine Informationen vor. Das Instrument weist zwar eine gute interne Konsistenz auf, die sich durch eine hohe Intrarater- und Interrater-Reliabilität zeigte, jedoch erfolgte diese Untersuchung nicht in einer externen Validierungsstudie, sondern im Rahmen der pivotalen Studie NPC-12G-1 anhand der Studienpopulation. Nach Angaben der Autoren zeige sich eine sichtbare Verbesserung durch eine Verringerung des IFAScores um ≥ 2 Punkte. Aufgrund fehlender Angaben zur Entwicklung des Instruments können mögliche Boden-/Deckeneffekte nicht beurteilt werden. Untersuchungen zur Änderungssensitivität des Indexes und zur Konstruktvalidität liegen ebenfalls nicht vor. Die Responderanalyse Verbesserung um ≥ 3 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Sirolimus. Der Response zeigt sich bei mehr als 2/3 der Patientinnen und Patienten im Sirolimus-Arm, während der Response im Vergleichsarm nahezu nicht vorhanden ist. Aufgrund der Effektgröße werden die Ergebnisse dieses Endpunkts trotz der angegebenen bedeutsamen Unsicherheiten im Hinblick auf die Validität des Messinstruments für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine

Verträglichkeit Hyftor zeigt ein über 2 Jahre beobachtetes gutes Verträglichkeitsprofil (siehe Modul 4). Die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2 belegen die im allgemeinen gute Verträglichkeit der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel. So traten nur bei wenigen Patienten schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) auf. In der NPC-12G-1 gab es keine Therapieabbrüche, in der NPC-12G-2 (N = 94) gab es 1 Therapieabbruch aufgrund von UE. Auf die anhand der UE von besonderem Interesse untersuchten Nebenwirkungen kann mittels der in der Fachinformation beschriebenen Maßnahmen adäquat reagiert werden; dies gilt auch für Unerwünschte Ereignisse (UE) der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Die positiven Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte sowie die gute Verträglichkeit sind auch mit einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden. Nach einer 3-monatiger Behandlung mit Sirolimus konnte auf drei Skalen des Short Form (SF)-36 (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden) jeweils eine signifikante Verbesserung gegenüber Studienbeginn festgestellt werden (Hatano et al. 2020).	Quantifizierung dieses Behandlungseffekts ist jedoch aufgrund der dargestellten Unsicherheiten nicht möglich. Nebenwirkungen Für die Sicherheitsendpunkte liegen Metaanalysen aus den Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 vor. In der metaanalytischen Auswertung der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 zeigten sich in den Endpunkten schwere UEs und SUEs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Endpunkt Abbruch wegen UEs traten in keiner der beiden Studien Ereignisse auf. Für das präspezifizierte UE von speziellem Interesse (AESI) „Symptome von Hautreizungen“ zeigte sich in den Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Sirolimus. In der ergänzend dargestellten Studie NPC-12G-2 traten bei 6,4 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer Schwere UEs auf. SUEs traten bei 9,6 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer auf. UEs, die das zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten bei 2,1 % der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer auf. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen für diese Studie nicht möglich. Lebensqualität In den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 wurden der DLQI (Dermatology Life Quality Index) und der CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) erhoben. Für Kinder und Erwachsene, die 16 Jahre und älter sind, wurde der DLQI und für Kinder, die 15 Jahre und jünger sind, der CLDQI verwendet. Bei DLQI (≥ 16 Jahre) und CDLQI (< 16 Jahre) handelt es sich um validierte Fragebögen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit dermatologischen
--	--

Schlussfolgerung

Basierend auf der deutlich verbesserten Wirksamkeit (Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA) und Lebensqualität (SF-36) bei guter Verträglichkeit ergibt sich ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Hyftor 2 mg/g Gel.

Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Erhebungsinstrumente DLQI/CDLQI werden im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als valide eingeschätzt. Der mittlere Gesamtscore war in beiden Behandlungsarmen der Studie NPC-12G-1 sowohl für den DLQI als auch für den CLDQI niedrig, was für eine gute Lebensqualität bereits zu Baseline spricht. Es zeigen sich bei der Veränderung der CDLQI/DLQI-Gesamtscore zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der ergänzend dargestellten Studie NPC-12G-2 zeigte sich in der Veränderung der des CDLQI-Gesamtscores zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline kein Unterschied. Auch beim DLQI zeigte sich nur eine geringe Verbesserung des Gesamtscores von - 0,5 Punkten. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Lebensqualität in der Studie NPC-12G-2 nicht möglich.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird ein Zusatznutzen von Sirolimus basierend auf dem Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da die Größenordnung des Behandlungseffektes insbesondere aufgrund unzureichender Angaben zur Entwicklung des Messinstruments und der damit einhergehenden unklaren Validität nicht abschließend beurteilt

Stellungnehmer: Plusultra pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden kann. Es verbleiben Unsicherheiten durch Limitationen in der Operationalisierung des Endpunktes Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA und durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer der direkt vergleichenden Studien. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Plusultra pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24, Z. 33-35 S. 25, Z. 36-40 S. 26, Z. 2-23	Anmerkung des G-BA zur Patientenrelevanz und Validität des Endpunkts Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA: <i>„Der Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ wird aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, jedoch aufgrund der klinischen Symptomatik ergänzend dargestellt.“ (G-BA 2024b)</i> <i>„Mit dem IFA wird das Ausmaß der Angiofibrome in ihrem Anteil, Rötung, Größe und betroffene Gesichtsbereiche bewertet. Es erfolgt jedoch keine Erhebung im Sinne einer patientenrelevanten spürbaren Symptomatik, wie bspw. Schmerzen.“ (G-BA 2024b)</i> <i>„Der IFA wurde entwickelt, um bereits geringfügige Veränderungen und Verbesserungen im Rahmen einer Therapie zu bewerten. Für die Bewertung mittels IFA gibt es ein Online-Manual, welches die Bewertungskriterien und verschiedenste Ausprägungen (Anteil, Größe, Rötung) der Angiofibrome und Erytheme darlegt und wie sie bei unterschiedlichen Ethnien aussehen.¹ Zur Instrumentenentwicklung liegen keine Informationen vor. Das Instrument weist eine gute interne Konsistenz auf, die sich durch eine hohe Intrarater- und Interrater-Reliabilität zeigte, wobei diese Untersuchung nicht in einer externen Validierungsstudie, sondern im Rahmen der pivotalen Studie NPC-12G-1</i>	<i>Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA (Index for facial Angiofibromas)</i> Der post hoc ausgewertete Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ ist in der Studie NPC-12G-1 definiert als eine Bewertung der Angiofibrome mittels „Index for Facial Angiofibromas“ (IFA). Die Begutachtung wird retrospektiv auf Basis von Fotografien (jeweils 3 pro Visite), die für den primären Endpunkt erstellt wurden, durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IEC) durchgeführt. Die Bewertung der Mitglieder (n = 3) erfolgte unabhängig voneinander und gegenüber der Therapie verblindet sowie ausschließlich für die Visiten zu Baseline und zu Woche 12 (randomisierte Zuteilung). Abschließend wurde ein IFA-Gesamtwert als Mittelwert der einzelnen IEC-Bewertungen erzeugt. Der IFA wurde entwickelt, um geringfügige Veränderungen und die Verbesserung von Gesichts-Angiofibromen in einem numerischen Wert zu erfassen. Beurteilt werden die Größe, die Rötung und das Ausmaß von Angiofibromen mit einem 20-Punkte-Scoring-System verteilt auf 8 Items. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 20 Punkte betragen, wobei höhere Werte auf eine schwere Krankheitslast hinweisen. Es wurden nur die Hautstellen bewertet, auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde. Eine

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>anhand der Studienpopulation erfolgte. Nach Angaben der Autoren zeige sich eine sichtbare Verbesserung durch eine Verringerung des IFA-Scores um ≥ 2 Punkte [6]. Aufgrund fehlender Angaben zur Entwicklung des Instruments können mögliche Boden-/Deckeneffekte nicht beurteilt werden. Untersuchungen zur Änderungssensitivität des Indexes und zur Konstruktvalidität liegen ebenfalls nicht vor. Darüber hinaus weisen die Autoren auf verschiedene Einschränkungen des Scores hin. Dazu zählen die variable Interpretation der Rötung aufgrund von subjektiver visueller Wahrnehmung sowie unterschiedlichen Farbeinstellungen des Monitors und die ungleiche Verteilung der Scores (Erythem und Rötung sowie Ausmaß der roten fazialen Angiofibrome – 7 Punkte; Bewertung und Größe des Ausmaßes aller Angiofibrome – 13 Punkte) [6]. Insgesamt ist der IFA-Score mit Unsicherheiten behaftet, da eine Validierung innerhalb der pivotalen Studie erfolgte. Weitere Validierungsstudien wurden nicht identifiziert. [...] Aus der nicht untersuchten Änderungssensitivität ergibt sich hierbei eine zusätzliche Unsicherheit.“</i> Stellungnahme Plusultra pharma GmbH: Die spezifische Ausprägung der fazialen Angiofibrome bei Tuberöser Sklerose (TSC) ist ein zentrales Merkmal der Krankheit und stellt eine erhebliche Belastung für die Betroffenen dar. Diese fazialen Angiofibrome	Verbesserung ist definiert als jegliche Verbesserung des IFA-Gesamtscores zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline. Alle Auswertungen zu diesem Endpunkt erfolgten post hoc nach dem finalen Datenschnitt. In den Studien NPC-12G-2 und OSD-001-001 wurde der Endpunkt nicht erfasst. Der Endpunkt wurde nach dem finalen Datenschnitt post hoc definiert und ausgewertet. Die Grundlage der Bewertung bilden die Fotografien, die für die Bewertung des primären Endpunkts erstellt wurden. Diese Fotografien sollten möglichst durch eine vorab geschulte Person je Studienzentrum aufgenommen werden. Von besonderer Relevanz erscheint hier der exakte und immer gleiche Abstand zur betroffenen Hautfläche. Genaue Angaben zur Schulung (Abstand zu den Läsionen, Licht) wurden nicht identifiziert, von einer standardisierten Aufnahme der Fotografien und Einheitlichkeit zwischen den Studienzentren ist aufgrund der Schulung dennoch auszugehen. Insgesamt ist der IFA-Score mit Unsicherheiten behaftet, da eine Validierung innerhalb der pivotalen Studie erfolgte. Weitere Validierungsstudien wurden nicht identifiziert. Zur Instrumentenentwicklung liegen keine Informationen vor. Das Instrument weist zwar eine gute interne Konsistenz auf, die sich durch eine hohe Intrarater- und Interrater-Reliabilität zeigte, jedoch erfolgte diese Untersuchung nicht in einer externen Validierungsstudie, sondern im Rahmen der pivotalen Studie NPC-12G-1 anhand der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind nicht nur kosmetischer Natur, sondern können stark entstellend wirken, die soziale Teilhabe erheblich beeinträchtigen und zu psychischen Problemen führen. Daher ist die Behandlung und sichtbare Reduktion der fazialen Angiofibrome von zentraler Bedeutung für die Patienten. Der Index für faziale Angiofibrome (IFA) wurde entwickelt, um kleinere Veränderungen und Verbesserungen von fazialen Angiofibromen in einem numerischen Score zu erfassen. Er erfordert lediglich minimale Schulung und ist von allen klinischen Disziplinen, die an der Betreuung von Patienten mit tuberöser Sklerose Complex beteiligt sind, leicht anzuwenden (Dill et al. 2022). Das Instrument weist eine gute interne Konsistenz auf, die sich durch eine hohe Intrarater- und Interrater-Reliabilität auf: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten mit 95 % Konfidenzintervall der Interrater Reliabilität =0,853 [0,760; 0,908]) und Intrarater Reliabilität=0,948 [0,934; 0.959] (Dill et al. 2022). Trotz der von den Autoren beschriebenen Limitationen (Dill et al. 2022), ist der IFA ein valides und zuverlässiges Instrument zur Überwachung und stufenweise Bewertung von Veränderungen fazialer Angiofibrome. Vorgeschlagene Änderung:	Studienpopulation. Nach Angaben der Autoren zeige sich eine sichtbare Verbesserung durch eine Verringerung des IFAScores um ≥ 2 Punkte. Aufgrund fehlender Angaben zur Entwicklung des Instruments können mögliche Boden-/Deckeneffekte nicht beurteilt werden. Untersuchungen zur Änderungssensitivität des Indexes und zur Konstruktvalidität liegen ebenfalls nicht vor. Die Responderanalyse Verbesserung um ≥ 3 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Sirolimus. Der Response zeigt sich bei mehr als 2/3 der Patientinnen und Patienten im Sirolimus-Arm, während der Response im Vergleichsarm nahezu nicht vorhanden ist. Aufgrund der Effektgröße werden die Ergebnisse dieses Endpunkts trotz der angegebenen bedeutsamen Unsicherheiten im Hinblick auf die Validität des Messinstruments für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine Quantifizierung dieses Behandlungseffekts ist jedoch aufgrund der dargestellten Unsicherheiten nicht möglich.

Stellungnehmer: Plusultra pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Plusultra pharma GmbH bittet den G-BA, den Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ in der Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.	
S. 26, Z. 20-22	Anmerkung des G-BA zur Responderanalyse des Endpunkts Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA: <i>„Die vom pU definierte Verbesserung als jegliche Verbesserung der Angiofibrome entspricht nicht einer Response im Sinne einer Veränderung um 15 % der Skalenspannweite und wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.“ (G-BA 2024b)</i> Stellungnahme Plusultra Pharma GmbH: Im Rahmen dieser Stellungnahme wurden post-hoc aktualisierte Responderanalysen für den Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA mit der vom G-BA vorgeschlagenen Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannbreite (entsprechend ≥ 3 Punkte) durchgeführt. In der Studie NPC-12G-1 erreichten 21/30 (70,0 %) der Hyftor-Patienten und 1/32 (3,1 %) der Patienten in der Kontrollgruppe zu Woche 12 eine Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA um ≥ 3 Punkte gegenüber Studienbeginn. Das RR für eine Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA um ≥ 3 Punkte betrug nach 12 Wochen 22,40 [95 %-KI]: [3,21;	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	156,39], p=0,0017) zugunsten von Hyftor (siehe Tabelle 1). Dies zeigt eine dramatisch verbesserte Wahrscheinlichkeit für ein Therapieabsprechen. Vorgeschlagene Änderung: Plusultra pharma GmbH bittet den G-BA, die für den Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ gezeigte Verbesserung der Morbidität zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens heranzuziehen.	
S. 57, Z. 34-37 S.58	Anmerkung des G-BA zur Messung der Lebensqualität mit dem DLQI/CDLQI: <i>„Die Lebensqualität wurde in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 mittels der Messinstrumente DLQI und CDLQI erfasst, wobei der DLQI für Personen ≥ 16 Jahre und der CDLQI für Personen < 16 Jahren herangezogen wurde. Der pU zieht die Daten zur Lebensqualität nicht für sein Dossier heran. Gründe hierfür werden nicht genannt.“ (G-BA 2024b)</i> Stellungnahme Plusultra pharma GmbH: In Modul 4.2.5.2 (S. 38) wurde dargelegt, dass Dermatology Life Quality Index (DLQI) und Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) nicht herangezogen wurden, da beide Instrumente die Auswirkungen der Erkrankung zum Ausgangswert aufgrund des Fehlens von Items zur Vitalität und psychischen Gesundheit nicht adäquat erfassen kann (Hatano et al. 2020; Koenig et al. 2018). Der SF-36 erfasst hingegen diese im Krankheitsbild entscheidenden	<i>Lebensqualität</i> In den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 wurden der DLQI (Dermatology Life Quality Index) und der CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) erhoben. Für Kinder und Erwachsene, die 16 Jahre und älter sind, wurde der DLQI und für Kinder, die 15 Jahre und jünger sind, der CDLQI verwendet. Bei DLQI (≥ 16 Jahre) und CDLQI (< 16 Jahre) handelt es sich um validierte Fragebögen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Funktionen mit hinreichender Sensitivität sowohl für den Ausgangswert als auch für den Behandlungsverlauf. So zeigt der SF-36 zum einen, dass mit TSC assoziierte faziale Angiofibrome die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen und zum anderen, dass nach drei Monaten Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel signifikante Verbesserungen gegenüber Baseline für die Vitalität, die soziale Funktion und die psychische Gesundheit erzielt wurden (Hatano et al. 2020). Vorgeschlagene Änderung: Plusultra pharma GmbH bittet den G-BA zu berücksichtigen, dass mit TSC assoziierte faziale Angiofibrome die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen können und bereits eine dreimonatige Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel die Lebensqualität verbessert.	gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Erhebungsinstrumente DLQI/CDLQI werden im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als valide eingeschätzt. Der mittlere Gesamtscore war in beiden Behandlungsarmen der Studie NPC-12G-1 sowohl für den DLQI als auch für den CLDQI niedrig, was für eine gute Lebensqualität bereits zu Baseline spricht. Es zeigen sich bei der Veränderung der CDLQI/DLQI-Gesamtscore zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der ergänzend dargestellten Studie NPC-12G-2 zeigte sich in der Veränderung der des CDLQI-Gesamtscores zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline kein Unterschied. Auch beim DLQI zeigte sich nur eine geringe Verbesserung des Gesamtscores von -0,5 Punkten. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Lebensqualität in der Studie NPC-12G-2 nicht möglich.
S. 2, Z. 35-36	Anmerkung des G-BA zur Benennung von Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V eingesetzt werden können: <i>„Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.“ (G-BA 2024a)</i> Stellungnahme plusulta Pharma GmbH:	

Stellungnehmer: Plusultra pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Feststellung des G-BA wird zugestimmt. Vorgeschlagene Änderung: Keine	
S.8, Z. 24-26 S.9, Z. 10-16	Anmerkung des IQWiG zum Mindestverbrauch und den Therapiekosten : <i>„Unter Berücksichtigung der Haltbarkeit und des hieraus resultierenden Verwurfs entsteht auf 1 Nachkommastelle gerundet ein Mindestverbrauch von 13,0 Tuben pro Jahr.“ (IQWiG 2023)</i> <i>„Unter Berücksichtigung eines Mindestverbrauchs von 13,0 Tuben pro Jahr (basierend auf der Dauer der Haltbarkeit nach dem 1. Öffnen, siehe Abschnitt 3.2.2) ergeben sich als Untergrenze Arzneimittelkosten in Höhe von 8154,12 € pro Jahr. Als Obergrenze ergeben sich bei einem maximalen Verbrauch von 21,9 bzw. 29,2 Tuben pro Jahr (basierend auf der maximal empfohlenen Tagesdosis, siehe Abschnitt 3.2.2) Arzneimittelkosten in Höhe von 13 736,56 € für Kinder von 6 bis 11 Jahren bzw. 18 315,41 € für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.“ (IQWiG 2023)</i> Stellungnahme Plusultra pharma GmbH: Plusultra pharma GmbH stimmt zu, dass sich unter Berücksichtigung der maximalen Haltbarkeit ein Mindestverbrauch von 13,0 Tuben ergibt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	Hierzu ist anzumerken, dass damit eine größere Fläche mit fazialen Angiofibromen als 50 cm² im Gesicht behandelt werden können. Unter Berücksichtigung des ab dem 01.01.2024 geltenden Herstellerrabatts von 7 % (37,80 €) ergeben sich Arzneimittelkosten von: <table><tr><th>Patientengruppe</th><th>Packungspreis Kosten GKV</th><th>Untergrenze Arzneimittelkosten</th><th>Obergrenze Arzneimittelkosten</th></tr><tr><td>Alter 6 – 11 Jahre</td><td>AVP: 694,04 €</td><td rowspan="2">8.505,12 €</td><td>14.327,86 €</td></tr><tr><td>Alter ≥ 12 Jahre</td><td>Kosten GKV: 654,24 €</td><td>19.103,81 €</td></tr></table> Annahmen: Preisstand: 15.01.2024, es gilt ein Herstellerrabatt von 7 % (37,80 €) und ein Apothekenrabatt von 2,00 € Mindestverbrauch: 13,0 Tuben Maximalverbrauch: 21,9 Tuben für Patienten im Alter 6 –11 Jahre und 29,2 Tuben für Patienten ab 12 Jahre Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Vorgeschlagene Änderung:	Patientengruppe	Packungspreis Kosten GKV	Untergrenze Arzneimittelkosten	Obergrenze Arzneimittelkosten	Alter 6 – 11 Jahre	AVP: 694,04 €	8.505,12 €	14.327,86 €	Alter ≥ 12 Jahre	Kosten GKV: 654,24 €	19.103,81 €	Jahrestherapiekosten: <u>Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren mit Angiofibromen im Gesicht, die in Verbindung mit tuberöser Sklerose auftreten</u> <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th></tr><tr><td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td></tr><tr><td>Sirolimus</td><td>8 505,12 € - 19 103,81 €</td></tr></table> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2024)	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Sirolimus	8 505,12 € - 19 103,81 €
Patientengruppe	Packungspreis Kosten GKV	Untergrenze Arzneimittelkosten	Obergrenze Arzneimittelkosten																
Alter 6 – 11 Jahre	AVP: 694,04 €	8.505,12 €	14.327,86 €																
Alter ≥ 12 Jahre	Kosten GKV: 654,24 €		19.103,81 €																
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient																		
Zu bewertendes Arzneimittel:																			
Sirolimus	8 505,12 € - 19 103,81 €																		

Stellungnehmer: Plusultra pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Plusultra pharma GmbH bittet den G-BA die angepassten Therapiekosten zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Boggarapu S., Roberds S. L., Nakagawa J. und Beresford, Eric 2022. *Characterization and management of facial angiofibroma related to tuberous sclerosis complex in the United States: retrospective analysis of the natural history database*. Orphanet journal of rare diseases 17 (355), S. 1–11.
2. Dill P. E., Bessis D., Guidi B., Hadj-Rabia S., Itin P., Koenig M. K., Moreno-Artero E., Erlanger T. E., Cattaneo M., Weber P. und Wataya-Kaneda, Mari 2022. *Validation of the Index for Facial Angiofibromas: A new scoring tool to assess facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex*. Journal of the American Academy of Dermatology 87 (6), S. 1448–1450.
3. Egami A., Takahashi S., Kokubo T., Boggarapu S. und Beresford, Eric 2023. *Topical Sirolimus 0.2% Gel for the Management of Tuberous Sclerosis Complex-Related Cutaneous Manifestations: An Interim Analysis of Postmarketing Surveillance in Japan*. Dermatol Ther (Heidelb) 13 (5), S. 1113–1126.
4. Fogel A. L., Hill S. und Teng, Joyce M. C. 2015. *Advances in the therapeutic use of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in dermatology*. Journal of the American Academy of Dermatology 72 (5), S. 879–889.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024a. *Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V: Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2024*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7050/2023-10-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SVV_Sirolimus_D-973.pdf, abgerufen am: 15.01.2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024b. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Sirolimus*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7048/2023-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sirolimus_D-973.pdf, abgerufen am: 15.01.2024.
7. Hatano T., Ohno Y., Imai Y., Moritake J., Endo K., Tamari M. und Egawa, Shin 2020. *Improved health-related quality of life in patients treated with topical sirolimus for facial angiofibroma associated with tuberous sclerosis complex*. Orphanet journal of rare diseases 15 (1), S. 133.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. *Sirolimus (Faziales Angiofibrom bei tuberöser Sklerose): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Projekt: G23-28 Version: 1.0 Stand: 19.12.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1692*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7049/2023-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Sirolimus_D-973.pdf, abgerufen am: 15.01.2024.
9. Koenig M. K., Bell C. S., Hebert A. A., Roberson J., Samuels J. A., Slopis J. M., Tate P. und Northrup, Hope 2018. *Efficacy and Safety of Topical Rapamycin in Patients With Facial Angiofibromas Secondary to Tuberous Sclerosis Complex: The TREATMENT Randomized Clinical Trial*. JAMA dermatology 154 (7), S. 773–780.

10. Northrup H., Aronow M. E., Bebin E. M., Bissler J., Darling T. N., Vries P. J. de, Frost M. D., Fuchs Z., Gosnell E. S., Gupta N., Jansen A. C., Jóźwiak S., Kingswood J. C., Knilans T. K., McCormack F. X., Pounders A., Roberds S. L., Rodriguez-Buritica D. F., Roth J., Sampson J. R., Sparagana S., Thiele E. A., Weiner H. L., Wheless J. W., Towbin A. J. und Krueger, Darcy A. 2021. *Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations*. *Pediatric neurology* 123 (2021), S. 50–66.
11. Plusultra pharma 2023. *Fachinformation Hyftor 2 mg/g Gel (Stand: Juni 2023)*. Verfügbar unter: <https://fachinformation.srz.de/pdf/plusultrapharma/hyftor2mgggel.pdf>, abgerufen am: 15.01.2024.
12. Salido-Vallejo R., Garnacho-Saucedo G. und Moreno-Giménez, J. C. 2014. *Current Options for the Treatment of Facial Angiofibromas*. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 105 (6), S. 558–568.

I. Anhang A: Ergebnisse der Responder-Analysen zur Verbesserung Angiofibrome gemäß IFA (Verbesserung des IFA-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte in der Studie Studie NPC-12G-1

Tabelle 1: Ergebnisse für Verminderung des IFA-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte gegenüber Studienbeginn aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA: Verminderung des IFA-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte gegenüber Studienbeginn					
Woche 12	21/30 (70,0)	1/32 (3,1)	72,33 [8,52; 614,18] p $\leq$ 0,0001	22,40 [3,21; 156,39] p=0,0017	66,88 [49,40; 84,35] p $\leq$ 0,0001
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur. FAS: Full Analysis Set; IFA: Index for Facial Angiofibromas; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 2: Ergebnisse für Mittelwert des IFA-Gesamtscores zu Studienbeginn und zur Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Arm	N	Mittelwert [95% KI]	Minimum	Median	Maximum
Studienbeginn	NPC-12G	30	12,1 [10,7; 13,4]	5,7	12,2	20,0
	Placebo	32	9,9 [8,7; 11,1]	5,0	9,5	17,7
Woche 12	NPC-12G	30	8,6 [7,0; 10,2]	3,0	7,8	18,7
	Placebo	32	10,4 [9,1; 11,7]	4,3	10,0	18,7
FAS: Full Analysis Set; IFA: Index for Facial Angiofibromas; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 3: Ergebnisse für mittlere Veränderung des IFA-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Arm	N	Veränderung gegenüber Studienbeginn, Mittelwert [95% KI]	Minimum	Median	Maximum	p-Wert des Wilcoxon Rangsummentests
NPC-12G	30	-3,5 [-4,4; -2,5]	-7,7	-4,0	3,3	<0,001
Placebo	32	0,5 [-0,1; 1,1]	-3,0	0,7	4,7	
FAS: Full Analysis Set; IFA: Index for Facial Angiofibromas; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im FAS; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

5.2 Stellungnahme der Tuberöse Sklerose Deutschland e.V., Tuberöse Sklerose-Zentrum Worms

Datum	23.Januar.2024
Stellungnahme zu	Sirolimus/Hyftor
Stellungnahme von	Tuberöse Sklerose Deutschland e.V., Tuberöse Sklerose-Zentrum Worms

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf - TSDEV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Tuberöse Sklerose Komplex-Erkrankung (TSC) ist eine seltene autosomal dominante auftretende genetische Erkrankung mit vielfältigen Auswirkungen durch die Blockade des „mammalian target of rapamycin“ (mTOR)-Signalübertragungsweges. Im Vordergrund stehen Störungen der Gefäß- und Zellproliferation sowie eine Beeinträchtigung des Zellmetabolismus und immunmodulatorische Wirkungen. Die Folge sind Heterotopien (ZNS-Tuberome) sowie ein unkontrolliertes Wachstum von benignen Tumoren (in seltenen Fällen auch maligne Tumore) in praktisch allen Organsystemen des Menschen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Hypomelanotische Flecken bestehen bereits im Säuglingsalter, faziale Angiofibrome entwickeln sich regelhaft während der Kindheit. Sowohl hypomelanotische Flecken als auch faziale Angiofibrome, fibrotische Plaques, Shagreen-Patches und unguale Fibrome gehören zu den Major-Kriterien nach der Gomez-Klassifikation zur klinischen Diagnosefindung „TSC“. Neben hypomelanotischen Flecken, fazialen Angiofibromen gehören „forehead Plaques“, Shagreen-Patches, unguale Fibrome und andere Hautläsionen wie Pendelfibrome zu den typischen dermatologischen Manifestationen bei TSC.	
Es muss betont werden, dass die fazialen Angiofibrome (und auch anderen Hautmanifestationen) kein rein kosmetisches Problem darstellen. Ein	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
relevanter Anteil der TSC-Patientinnen und Patienten ist kognitiv unbeeinträchtigt und empfindet vorangeschrittene faziale Angiofibrome als erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Diese Beeinträchtigung führt in nicht wenigen Fällen auch zu psychiatrischen Symptomen oder zu desintegrativen Phänomenen. Bei jenen Patientinnen und Patienten, die erheblich kognitiv beeinträchtigt sind, stellen faziale Angiofibrome für die nächsten Angehörigen oftmals eine Belastung dar. Die Behandlung von fazialen Angiofibromen wird in Tuberöse Sklerose Zentren regelmäßig angefragt und auch durchgeführt (verordnet). Die Behandlung von fazialen Fibromen hängt ab von Art und Ausmaß des Auftretens. Hier gibt es keinen klaren Cut-off-Wert, der eine Behandlung notwendig macht. Vielmehr sind die beschriebenen Beeinträchtigungen der Lebensqualität und psychiatrischen Auswirkungen interindividuell höchst unterschiedlich. Grundsätzlich lassen sich nach verschiedenen Klassifikationen faziale Angiofibrome in leicht, moderat und schwer einteilen. Ein gängiges Instrument zur Klassifikation ist der IFA-Score. Die IFA-Score findet in Tuberöse Sklerose Zentren Anwendung. Letztendlich dient der IFA-Score deskriptiven Zwecken und nicht unbedingt und ausschließlich einer Therapieentscheidung.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundsätzlich muss betont werden, dass bei TSC eine chronische Erkrankung vorliegt, bei der altersabhängig ein organspezifisches Tumorwachstum auftritt. Eine kurative Therapie ist in den wenigstens Fällen verfügbar	
Die in den letzten Jahren etablierte mTOR-Inhibitionstherapie mit Everolimus oder Sirolimus muss langfristig durchgeführt werden. Es kommt bei den in kontrollierten Studien nachgewiesenen Tumorbehandlungen (SEGA, AML, andere) zu einer Tumorregression, jedoch nicht zu vollständigem Verschwinden der Tumoren. Diese Eigenschaften besitzen auch faziale Angiofibrome. Frühzeitig begonnen, führt eine topisch durchgeführte mTOR-Inhibition zu einem erheblichen Rückgang der Rötung und der Fibrome. Eine solche Therapie ist daher dann sinnvoll, wenn noch keine erhebliche Angiofibrombildung vorliegt. Vorangeschrittene („schwer“) faziale Angiofibromsituationen werden per Lasertechnik und/oder mit verschiedenen chirurgischen Verfahren angegangen. Auch hier ist kein langfristiger Erfolg zu erzielen. Die invasiv therapierten Fibrome wachsen nach einiger Zeit wieder nach. Es ist zu beachten, dass invasive Verfahren (Laser, chirurgisch), insbesondere bei kognitiv beeinträchtigten Patientinnen und Patienten mit einer Narkose einhergehen. Hier stellt sich bei Verfügbarkeit einer frühzeitig begonnenen topischen Therapie die Frage nach der Verhältnismäßigkeit.	
Aus Sicht der TSDEV sowie des Tuberöse Sklerose Zentrums Worms stellt eine faziale Sirolimus-Therapie eine ideale Therapieform dar, um faziale	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf - TSDEV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Angiofibrome frühzeitig zu behandeln und keine moderat bis schweren Verläufe abzuwarten. Sowohl im eigenen Zentrum (Dissertation „Leutelt“) als auch in verschiedenen anderen Einrichtungen konnte die Wirksamkeit einer topischen mTOR-Inhibition nachgewiesen werden. Die Schwierigkeit bei allen Studien war, ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zusammenzustellen. Die phänotypische Expression dermatologischer Befunde weist eine hohe interindividuelle Varianz auf.	
Bislang wurde mit Magistralrezepturen gearbeitet. Nachteil für die Patientinnen und Patienten ist, dass nicht alle Apotheken in Deutschland eine solche Magistralrezeptur einlösen und eine entsprechende Salbe herstellen. Auch sind bezüglich der Herstellung möglicherweise differierende Standards anzunehmen. Die Verordnungsfähigkeit einer standardisierten 2%igen Sirolimus-Präparation als Gel zur topischen Anwendung bei fazialen Fibromen ist aus Sicht der TSDEV und des Tuberöse Sklerose Zentrums Worms unbedingt zu begrüßen. Die Studienergebnisse sind aus Betroffenenansicht ausreichend, um frühzeitig mit einer Therapie zu beginnen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2024
Stellungnahme zu	Sirolimus (Hyftor)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2024 eine Nutzenbewertung zu Sirolimus (Hyftor) von Plusultra pharma GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Sirolimus ist zugelassen zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse aus zwei randomisierten und einer unkontrollierten Studie sieht die G-BA-Geschäftsstelle weder positive noch negative Effekte. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA der relevante Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome nicht berücksichtigt wurde. Der Ausschluss dieses Endpunkts widerspricht u.a. der Feststellung der	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Zulassungsstudie NPC-12G-1, der Dosisescalationsstudie OSD-001-001 und der einarmigen Langzeitstudie NPC-12G-2 vor. In der Endpunktkategorie Morbidität wird ein Zusatznutzen von Sirolimus basierend auf dem Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da die Größenordnung des Behandlungseffektes insbesondere

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkt als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Er sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	aufgrund unzureichender Angaben zur Entwicklung des Messinstruments und der damit einhergehenden unklaren Validität nicht abschließend beurteilt werden kann. Es verbleiben Unsicherheiten durch Limitationen in der Operationalisierung des Endpunktes Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA und durch die für das vorliegende Anwendungsgebiet als kurz zu bewertende Studiendauer der direkt vergleichenden Studien. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Sirolimus

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Februar 2024

von 12:00 Uhr bis 12:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Plusultra pharma GmbH**:

Frau Dr. Radovan

Frau Lückerrath

Frau Bonduelle

Herr Dr. Greiner

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms**:

Herr Prof Dr. Knuf

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir machen weiter mit Sirolimus, jetzt im Anwendungsgebiet faziale Angiofibrome in Verbindung mit TSC. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 2. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen Plusultra pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, als klinischer Einzelstellungnehmer Herr Professor Dr. Markus Knuf und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Plusultra pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Radovan, Frau Lückerrath, Frau Bonduelle und Herr Dr. Greiner, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms Herr Professor Dr. Knuf – Fragezeichen – und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Ich frage noch einmal nach Herrn Professor Knuf. – Nein. Er wird während des Einleitungsstatements kommen.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Plusultra pharma?

Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Radovan.

Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma): Vielen Dank. – Ich möchte mich kurz vorstellen: Ich bin die Leiterin der Abteilung Regulatory Affairs bei Plusultra pharma. Heute geht es um Hyftor, Sirolimus, 2 mg/g Gel für die topische Anwendung. Das allererste zugelassene Medikament für die Behandlung der mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Kindern und Erwachsenen ab sechs Jahren. Hyftor hat Orphan-Drug-Status und weist bei gleichzeitig guter Verträglichkeit insgesamt eine sehr gute und dauerhafte Wirksamkeit sowie Lebensqualität auf. Damit bietet Hyftor einen medizinischen Fortschritt und eine patientenrelevante Verbesserung der Versorgung in der Indikation.

Aus unserer Sicht sind heute drei Aspekte zu besprechen: die Beeinträchtigung der betroffenen Patienten, der ungedeckte medizinische Bedarf und die schnelle und nachhaltige Wirksamkeit von Hyftor und die Verbesserung der Lebensqualität mit Sirolimus 2 mg/g Gel. Zum ersten Punkt: Bis zu 80 Prozent der Patienten mit tuberöser Sklerose haben auch faziale Angiofibrome, die sowohl eine körperliche als auch psychische Belastung darstellen. Diese manifestieren sich zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr. Anzahl und Größe nehmen ohne Behandlung progressiv zu. Faziale Angiofibrome verursachen Blutungen mit einem erhöhten Infektionsrisiko, zusätzlich Juckreiz und Schmerzen und können außerdem sowohl die Sehfunktion als auch die nasale Atemfunktion stark einschränken.

Zum zweiten Punkt: Wie schon erwähnt, ist Hyftor das erste zugelassene Medikament in dieser Indikation. In den pivotalen klinischen Studien zeigte Hyftor bereits nach vier Wochen über alle Messinstrumente hinweg eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit. In der RCT-Studie NPC-12G-1 wurde die Verbesserung mittels des validierten IFA-Scores untersucht. Auf Vorschlag des G-BA wurde als Responsekriterium eine Verbesserung um mindestens 15 Prozent der Skalenspannweite

herangezogen bzw. eine IFA-Score-Reduzierung um drei Punkte oder mehr. Nach IQWiG-Kriterien zeigt ein solches Responsekriterium einen patientenrelevanten Effekt an. Bei Woche zwölf haben 70 Prozent der Hyftor-Patienten eine solche Verbesserung gezeigt im Vergleich zu 3,1 Prozent der Placebo-Patienten.

Zum Thema Lebensqualitätsverbesserung: In einer Investigator-initiierten Studie, als Hatano 2020 veröffentlicht, an der Plusultra Pharma nicht beteiligt war, wurde Folgendes demonstriert: Nach einer dreimonatigen Behandlung mit Sirolimus konnte eine signifikante Verbesserung auf drei Skalen des Short-Form SF 36 nachgewiesen werden, nämlich Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Radovan. – Wir suchen gerade noch Herrn Knuf, der kurz auf der Liste war, aber jetzt wieder verschollen ist. Ich hätte nämlich eine Frage an den Kliniker gehabt. Ich frage einmal in Richtung der Bänke, bis wir Herrn Knuf gefunden haben, wenn er überhaupt kommt: Haben Sie Fragen zu dem, was Frau Dr. Radovan als Einführung gesagt hat? – Sonst würde ich an den pharmazeutischen Unternehmer die Frage stellen. Vielleicht können Sie uns noch einmal kurz mitnehmen und die Hauptsymptomatik der Erkrankung darstellen und die entstehenden Angiofibrome beschreiben. Vielleicht können Sie auch etwas zur klinischen Einteilung sagen. Das wäre eigentlich eine Frage für den Kliniker. Aber das müssen Sie als pU auch etwas vertieft darstellen können. Wer könnte das für den pU machen? – Herr Dr. Greiner, bitte. – Herr Greiner, wir hören Sie nicht. Ist noch jemand da?

Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma): Aus technischen Gründen würde ich etwas dazu sagen. Noch einmal zum Thema faziale Angiofibrome: Es ist wichtig, zu betonen, dass die Patienten wirklich beeinträchtigt sind. Eine Verbesserung in der Symptomatik ist aus unserer Sicht nicht nur kosmetisch, sondern auch für die Patienten relevant, weil die Symptomatik ohne Behandlung zu Sehfunktions- und nasalen Atemfunktionsbeeinträchtigungen führen könnte. Es ist auch wichtig, die Behandlung so früh wie möglich zu beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Radovan. – Jetzt hat sich Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gemeldet.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage. Wie schwer waren die Patienten in der Studie betroffen? Die sollten im Einschlusskriterium 3 diese Angiofibrome aufweisen. Aber trotzdem noch einmal die Frage: Wie schwer waren die Patienten betroffenen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Wer macht das? pU? – Herr Greiner, bitte.

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Die Baseline-Charakteristika im IFA-Score sind auf einer Skalenspannweite von 0 bis 20 mit allen Werten vertreten. Es gibt hier kein Einschlusskriterium gemäß IFA-Score bzw. kein Ausschlusskriterium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Okay. Im Durchschnitt? Wie schwer waren die Patienten im Durchschnitt betroffen? Sagen wir einmal, sie hätten nur drei Angiofibrome gehabt. Da ist die Frage: Eine deutliche Verbesserung ist anders zu bewerten, als wenn Sie – ich weiß nicht – 30, 40 gehabt hätten.

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Die Skalenspannweite im IFA-Score geht von 0 bis 20. In der Analyse, die von Frau Dr. Radovan erwähnt worden ist, 15 Prozent der Skalenspannweite entsprechen mindestens drei Punkten der Skala, finden wir, dass über alle Patienten hinweg ohne eine Präferenz eine Verbesserung stattgefunden hat. In diesen gemessenen Respondern gibt es keine Priorisierung, ob mit hohen oder niederen Baseline-Werten eine Verbesserung dieses Responderwertes stattgefunden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja, das nehme ich zur Kenntnis. Das beantwortet meine Frage nicht wirklich, aber gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es auch nicht so richtig verstanden. Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Vielen Dank. Ich wollte die gleiche Frage wie Frau Bickel stellen, wie der Schweregrad der eingeschlossenen Patienten in der Studie war. Die wurde auch für mich nicht zufriedenstellend beantwortet. Aber ich würde eine andere Frage anschließen, die damit im Zusammenhang steht. Es geht um die Lebensqualität nach dem DLQI bzw. CDLQI. Die war zu Beginn beim Einschluss in der Studie relativ hoch, also relativ gut, und hat sich im Verlauf der Studie nicht sehr verändert. Das war auch der Zusammenhang mit dem Schweregrad, also inwieweit der Schweregrad der Hauterscheinungen die Lebensqualität einschränkt. Wie hat man das zu bewerten, wenn das zu Beginn der Studie eigentlich nicht so stark eingeschränkt war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer beantwortet das?

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Ich würde fortfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Greiner, bitte.

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): In der Tat sind die DLQI- und CDLQI-Werte sehr niedrig. Das entspricht einem guten Gesundheitszustand zu Baseline. Darum war im DLQI mit einem Mittelwert von 2,8 eine Verbesserung aufgrund dieser guten Ausgangswerte über die Behandlung tatsächlich nicht messbar. Wir haben im Dossier ausgeführt, dass der DLQI nicht spezifisch genug ist. Das heißt, er erfasst die Krankheitslast der Patienten in der Indikation nicht mit den entsprechenden Kriterien. Insbesondere die mentale Gesundheit, die durch die fazialen Angiofibrome verursacht wird, wird durch den DLQI nicht genügend erfasst. Darum spiegelt sich dies – – Obwohl der IFA-Score zu Baseline, wie vorhin ausgeführt, sehr hohe Werte der Patienten enthält, korreliert das nicht miteinander. Hingegen erfasst dieses der Short Form 36 mit seinen Kriterien für die mentale Gesundheit sehr wohl. Darum haben wir die Studie von Hatano 2020, die eingangs von Frau Dr. Radovan erwähnt wurde, beschreibend herangezogen. Diese Publikation zeigt, dass, wenn man die Kriterien der mentalen Gesundheit erfasst, durch die Behandlung mit Hyftor eine Verbesserung gezeigt werden kann und gezeigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Greiner. – Ich stelle fest, Herr Professor Knuf müsste uns jetzt auch hören. Herr Knuf, verstehen Sie uns?

Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms): Guten Tag. Ich bitte um Entschuldigung. Wir hatten hier technische Probleme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die haben wir den ganzen Morgen schon.

Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms): Ich höre Sie und kann gerne teilnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dann können auch Fragen an Sie gestellt werden. – Frau Groß, ich frage noch einmal, ist Ihre Frage beantwortet oder möchten Sie noch eine Frage an Herrn Knuf richten?

Frau Groß: Danke, die Frage ist vonseiten des pU beantwortet. An Herrn Professor Knuf hätte ich eine andere Frage. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass es sinnvoll wäre, eine Behandlung zu beginnen, wenn die Hauterscheinungen noch nicht so weit fortgeschritten sind, dass das sinnvoll wäre. In diesem Zusammenhang wurde bereits die Frage gestellt, in welchem Schweregrad die Patienten in der Studie Hauterscheinungen hatten. Darauf haben wir keine wirklich gute Antwort bekommen. Wie war der Schweregrad in der Studie einzuschätzen? Vielleicht können Sie dazu ausführen, was die Sinnhaftigkeit der Behandlung bei welchem Schweregrad betrifft.

Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms): Es gibt im Prinzip drei Verfahren, die fazialen Angiofibrome therapeutisch anzugehen. Die Indikation wurde gerade mit Blick auf die Lebensqualität genannt. Wichtig ist, zu betonen, dass es nicht um ein kosmetisches Thema geht. Die Betroffenen, die es selber äußern können – bei der tuberösen Sklerose ist das Patientenkollektiv sehr heterogen, auch was die kognitive Leistungsfähigkeit angeht, von Hochschuldozenten bis hin zu Schwerstbehinderten – kommen mit leichten bis moderaten Veränderungen. Dann bietet sich eine topische mTOR-Inhibition an. Das ist eigentlich nur Sirolimus. Everolimus kommt wegen der fehlenden Lichtstabilität nicht infrage.

Die anderen Verfahren, Lasertechnik und/oder Kürettage mit allen zusätzlichen Optionen, Vereisen und dergleichen, sind im Prinzip nur dann anzuwenden, wenn sehr stark erhabene, knotige Veränderungen vorhanden sind oder die Vaskularisierung weit vorangeschritten ist. Das sollte man meines Erachtens vermeiden, weil das für Patientinnen und Patienten mit einer schweren Mehrfachbehinderung immer auch eine Narkose und ein erhebliches Risiko bedeutet.

Wenn, dann sollte man damit frühzeitig bei leichten bis moderaten Veränderungen anfangen, weil dann das Voranschreiten hin zu sehr starken Expressionen der fazialen Angiofibrome nicht so auftritt. Die Verhinderung mit Magistralrezepturen, die bis dato verwendet werden, ist gut. Im Prinzip ist dann sogar eine Remission zu sehen, sodass ein mehr oder weniger unauffälliges Hautbild erreicht werden kann.

Das geht nicht mehr, wenn Sie moderate bis schwere Veränderungen haben. Dann können Sie höchstens die Rötung etwas eindämmen oder vielleicht die Erhabenheit der Fibrome leicht herunterfahren, aber sie verschwinden dann nicht mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knuf. – Frau Groß, okay oder Nachfrage?

Frau Groß: Das ist okay, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Müller hat eine Nachfrage, die auch um den Komplex ging. Jetzt ist Frau Dörries von der FB an der Reihe.

Frau Dörries: Herzlichen Dank. Auch von unserer Seite gibt es Fragen an die Kliniker. Wir haben zwei, die ich nacheinander stellen würde. Die Personen, die zuvor mit Sirolimus in der pivotalen Studie behandelt wurden, konnten in die Langzeitstudie übergehen. Was wir gesehen haben, ist, dass die teilweise, ich sage einmal, im Median 28 Tage behandlungsfrei waren, bevor sie mit der Behandlung in der Langzeitstudie wieder neu gestartet sind. Wenn man sich die Spannweite anschaut, waren einige Patienten sogar 155 Tage behandlungsfrei. Unsere Frage ist zum einen: Inwieweit kann man bei den Patienten, die in der Langzeitstudie weiter behandelt wurden, noch von einer Vorbehandlung sprechen?

Die Frage, die sich daran anschließt, ist: In der Fachinformation steht, dass, wenn die Behandlung nach 12 Wochen nicht anschlägt oder sich ein Behandlungseffekt zeigt, dass die Behandlung mit Sirolimus abgebrochen werden soll. Meine Frage an den Kliniker wäre in dem Kontext: Inwieweit handelt es sich bei Sirolimus um eine Langzeittherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ist Frau Dörries eingefroren. Aber Herr Knuf, Sie können schon einmal anfangen.

Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms): Ich glaube, da muss man kurz Wohl und Wehe der tuberösen Sklerose-Komplexerkrankung in den klinischen Verläufen noch einmal darlegen. Es ist keine einfach umschriebene Patientengruppe mit klaren, umrissartigen Verläufen, sondern es ist ein Kontinuum von praktisch nicht betroffen bis sehr stark betroffen. Infolgedessen ist es auch ein Kontinuum der Wirksamkeit. Das sehen wir beim systemischen Einsatz von mTOR-Inhibitoren. Das Everolimus, das bei den Riesenzellastrozytom, Angiomyolipom und Epilepsien eingesetzt wird, hat niemals eine vollständig kurierende Wirkung und bedeutet immer, wenn man einen guten Effekt hat – dazu sage ich gleich noch etwas –, eine mehr oder weniger langfristige bis lebenslange Behandlung.

Es fällt mir etwas schwer, „lebenslang“ zu sagen, weil die Erfahrungen mit diesen Therapeutika noch nicht so lang sind. Es gibt durchaus Strategien, Intervall- oder Sequenztherapien einzusetzen, aber es ist kein kurativer Einsatz. Es gelingt nicht mit mTOR-Inhibitoren, die Tumoren, gleich welcher Art – ich habe gerade zwei andere aufgezählt, das gilt auch für die fazialen Angiofibrome –, so zu kurieren, dass sie verschwinden und man am Ende auf den Einsatz verzichten kann.

Hinsichtlich der Wirksamkeit hat man bei allen Indikationen ein variables Spektrum. Bei den Riesenzellastrozytomen sieht man immer eine Verkleinerung der Tumoren im Hirn. Bei den Angiomyolipomen an den Nieren sieht man tatsächlich auch unter der Therapie in wenigen Einzelfällen sogar einen Tumorprogress, ansonsten immer eine Verkleinerung. Das ist niemals unter 30 Prozent Tumolvolumen abgefallen.

Was wir in kleineren Kollektiven mit Magistralrezepturen in unserem Zentrum gesehen haben, ist: Wenn Sie ein halbes Jahr behandeln und einen deutlichen Rückgang der fazialen Angiofibrome, beispielsweise am IFA-Score gemessen sehen, und Sie pausieren dann für frühestens sechs Wochen oder länger, dann kommt es wieder zu einem Progress der Manifestation, die Sie dann wieder mit der Anwendung herunterdrücken können.

Will heißen: Nach allem, was wir bislang über die Biologie dieser Tumorerkrankung bei der tuberösen Sklerose wissen, haben Sie dort, wenn Sie mTOR-Inhibitoren anwenden und keine adjuvante Therapie Richtung Inflammation haben – dahin gehen neue Konzeptionen – dann eine

langfristige Behandlungsstrategie anzuwenden. Wie langfristig die ist, das muss man sehen. mTOR-Inhibitoren sind noch nicht in Dekaden angewendet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knuf. – Frau Dörries, Sie waren eingefroren, deshalb haben wir die Antwort vorgezogen. Nachfrage oder okay?

Frau Dörries: Das ist für mich okay, ich bin rechtzeitig wieder „entfroren“, sage ich einmal. Ich habe eine Nachfrage. In der Langzeitstudie hatten 20 Patienten ungefähr eine zeitgleiche Behandlung mit einer topischen mTOR und einer oralen Applikation. Wie schätzen Sie den Effekt auf die Behandlung bzw. auf die Wirksamkeit ein, wenn die Patienten parallel sowohl eine orale als auch eine topische Therapie erhalten?

Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms): Man hat zuerst mit der systemischen Therapie angefangen. Man sieht bei den Patientinnen und Patienten, die systemisch behandelt werden, Effekte an der Haut, die allerdings weniger stark ausgeprägt sind, als bei einer topischen Behandlung. Wenn Sie einen Prozentsatz von mir erwarten, muss ich sagen, das ist schwierig zu sagen, weil Sie so eine hohe interindividuelle Varianz der Verläufe haben. Da reichen 20 Patienten wahrlich nicht aus. Sie sind alle sehr unterschiedlich. Dass sie additive oder auch alleinige Effekte durch eine systemische Therapie haben, kann man sicher klar sagen. Einen vollständigen Regress werden Sie allein mit einer systemischen Therapie nicht hinbekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dörries, Frage beantwortet?

Frau Dörries: Frage beantwortet. Darf ich noch eine ergänzende Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dörries: Wie wird der Therapieerfolg in der Praxis gemessen? Sie haben selber gesagt, dass insbesondere, wenn wir in der Therapie eine Pause machen, ein gewisser Progress auftaucht. Woran wird der Therapieerfolg bei diesem faszialen Angiofibromen gemessen? Was liegt dem in der Praxis zugrunde, um eine Einschätzung zu geben?

Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms): Ein etabliertes Verfahren ist zum Beispiel der IFA-Score, auch wenn man einschränkend sagen muss, dass er nicht über alle Zweifel erhaben und vollständig etabliert ist. Am Ende ist es auch die Befindlichkeit des Patienten, wie die subjektive Befindlichkeit des Patienten ist. Das muss man auch sagen. Oder Sie machen fotooptische Dokumentationen. Das geht, das kann man im Studienkontext machen. Im praktischen Alltag ist es schon aufwendiger. Aber man kann das im Prinzip über solche Felder vermessen und sagen, je Quadratzentimeter sind so und so viele Fibrome drin mit einer Rötung von. Aber das Gängigste ist sicher, eine Art IFA-Klassifizierung vorzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knuf. – Frau Dörries, okay?

Frau Dörries: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann habe ich jetzt Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Herr, Hecken, ich glaube, ich wurde übersprungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich dachte, es hätte sich erledigt. Frau Müller, dann sind Sie dran und dann Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen: Ich will doch noch einmal versuchen, was Frau Bickel und Frau Groß schon versucht haben – das geht an den pharmazeutischen Unternehmer –, ob Sie die Frage wirklich richtig verstanden haben. Es gab technische Probleme. Sie haben beide gefragt: Welche Schweregrade waren zu Baseline zu Studieneinschluss in der Studie? Sie haben darauf geantwortet, dass die Schweregrade von 0 bis 20 waren und dass alle darin waren. Gibt es einen Median oder ein mittleres Maß zu Studieneinschluss? Wenn Sie das haben, wäre es schön, wenn wir das bekommen könnten, dass wir eine Vorstellung davon haben, also zu Baseline, praktisch der Baselinewert bei Studieneinschluss. – Das war das Erste, und dann frage ich gleich noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Greiner, bitte.

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Danke schön, Herr Professor Hecken. Danke schön, Frau Müller. Das liefern wir nach. Ich habe den genauen Wert nicht parat. Das liefern wir nach. Es ist im Dossier beschrieben, jedoch nicht mit Median.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Müller noch einmal.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das habe ich gehofft. Ich habe das Gefühl, das war etwas missverstanden worden. Ich habe noch eine Frage zum IFA-Score. Das wurde von der FB-Med thematisiert und von Professor Knuf ebenfalls erwähnt. Hier hat sich eine deutliche Verbesserung gezeigt. Die Mittelwertdifferenzen haben die Relevanzschwelle von Hedges' g deutlich gerissen. Jetzt ist die Frage zu der Art und Weise, wie das in der Studie erhoben wurde oder festgelegt ist: Größe und Rötung der Angiofibrome sind die Kriterien, die fotografisch erfasst wurden. Sie haben dazu etwas gesagt, Herr Knuf. Wie schätzen Sie das ein? Das geht an den klinischen Experten, an Professor Knuf. Von der Fachberatung Medizin wurde unter anderem kritisiert, dass die Patienten das nicht spüren würden. Wie schätzen Sie diese Änderung in Größe und Rötung ein? – Das ist das eine.

Das Zweite ist, dass es sich hier um japanische Patienten gehandelt hat, die in der Regel eine etwas andere Grundtönung haben, wenn auch eine helle Haut. Würden Sie mögliche Verzerrungen erwarten, wenn man das zur Übertragbarkeit zum deutschen Versorgungskontext bestimmt?

Die dritte Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Die FB-Med hat auch die nicht nachgewiesene Änderungssensitivität dieses IFA-Scores diskutiert. Könnten Sie darauf noch einmal kurz eingehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wir fangen mit Herrn Knuf an. Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms): Vielen Dank für die Frage. Natürlich schmerzen faciale Angiofibrome nicht, weil Sie sagen, man spürt die nicht. Die schmerzen nicht. Ich darf Ihnen aber sagen, wir sind ein großes tuberöses Sklerose-Zentrum – ich muss doch etwas anekdotisch antworten – mit über 90 kontinuierlich fest angebundenen Patientinnen und Patienten in Worms, aber auch aus der Selbsthilfe, dass die Anfragen, ob es eine therapeutische Option für die Erscheinung im Gesicht gib, sehr häufig sind. Das ist für die Patienten ein treibendes Motiv. Die Angiomyolipome an den Nieren, merken Sie in der Tat nicht, es sei denn, die rupturierten und führen zu einem dramatischen Verlauf.

Das gilt auch für die subependymalen Knötchen oder Riesenzellastrozytome. Wenn sie keine Liquorzirkulationsstörungen haben, stören die nicht. Das ist eher etwas, das den Mediziner oder die Medizinerin beunruhigt. Insofern muss man sagen, nein, Schmerz liegt nicht vor. Aber eine erhebliche Befindlichkeits- oder Lebensqualitätsstörung liegt auf jeden Fall vor. Es gibt sogar Patientinnen und Patienten, die über die Eigendiagnose faziale Angiofibrome zur Diagnose tuberöse Sklerose gekommen sind, weil sie gegoogelt haben, was Ihnen vielleicht illustriert, dass das von Bedeutung ist.

Wir haben in unserem Zentrum eine Dissertation angefertigt, die ich bedauerlicherweise – vielleicht muss ich das tatsächlich einmal nachholen – nie publiziert und dort gesehen habe, dass die Rötung deutlich zurückgeht, also in einem, wenn Sie so wollen, kaukasischen Patientenkollektiv dargelegt, dass die Rötung deutlich zurückgeht und sich auch die Erhabenheit, die knotige Struktur verändern lässt. Der Kritikpunkt oder die Limitation in dieser Dissertation war, dass wir die mit moderat betroffenen Patienten durchgeführt haben, weniger mit leicht bis moderaten, sodass man zwar Effekte gesehen hat, aber vielleicht nicht in dem Ausmaß, wie man sie gesehen hätte, wenn man früher anfängt. Die Sinnhaftigkeit des Ganzen würde ich auch für kaukasische Patientinnen und Patienten vollständig unterstreichen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann haben wir noch den pU ergänzend.

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Dem IFA-Score liegt die Validierungsstudie zugrunde, von Dr. Dill und Mitarbeitern 2022 veröffentlicht. Zur kritisierten Änderungssensitivität ist zu sagen, dass eine Onlineschulung vorliegt, die standardisiert ist und eventuell teilweise diese fehlende Änderungssensitivität über die Bilder zu verschiedenen Ethnien – das ist ein Punkt – nivellieren kann. Ebenso sollten die Ethnien und die kritisierte Farbeinstellung am Monitor über visuelle Farbvergleichsskalen möglichst homogen sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Greiner. – Frau Müller, sind Ihre Fragen beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, soweit es geht wahrscheinlich. Ich habe mitgenommen, dass Änderungssensitivitätsbestimmung im engeren Sinne eigentlich nicht vorliegt, aber dass Sie diese durch die Onlineschulung teilweise ersetzt sehen. – An Professor Knuf auch vielen Dank. Ich habe von Ihnen gehört, dass Sie auch Daten zu kaukasischen Patienten haben, die aber nicht veröffentlicht wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Die Fachberatung Medizin kritisiert in der Nutzenwertung auch, dass Angaben fehlen, wie viele Personen aus dem IRC oder dem Prüfpersonal bei der Begutachtung der Fotografien beteiligt waren, dass damit unklar war, wie mit einer möglichen widersprüchlichen Bewertung im Sinne einer Konsensfindung umgegangen wurde. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu noch etwas sagen. Dann habe ich die Frage: Warum ist die Studie nur in Japan durchgeführt worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Greiner, bitte.

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Zur ersten Frage: Es sind drei IRC-Mitglieder, die randomisiert a priori zugeteilt wurden und die unabhängig voneinander beurteilt haben. Beantwortet das die Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Drei waren es, sowohl vorher als auch nachher, wenn ich das richtig verstanden habe, ja?

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Richtig. Sie wurden randomisiert zugeteilt und haben unabhängig voneinander beurteilt.

Frau Bickel: Randomisiert zugeteilt. Wenn ich das quasi zu Baseline beurteilt habe, habe ich, wenn ich da hineinrandomisiert wurde, das zum Ende ausgewertet.

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Ja.

Frau Bickel: Das ist richtig, okay. Wie ging das mit der Konsensfindung? Falls es da Widersprüche gab, gab es dazu noch Angaben?

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Das müsste ich nachschauen. Dazu habe ich keine Angaben im Kopf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssten Sie noch einmal nachschauen. Wir hatten eben etwas, das nachgeliefert werden muss. Es könnte sein, dass wir drei hatten. Der eine sagt, es ist besser, der andere sagt, es hat sich keine Veränderung ergeben, und der andere sagt, es ist schlechter geworden, dann wird es gemittelt. Dazu bekommen wir von Ihnen noch etwas, Herr Greiner. – Frau Bickel, Sie hatten noch einen zweiten Teil der Frage.

Frau Bickel: Ja. Warum nur in Japan? Das war meine Frage.

Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma): Ich kann die Frage übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Radovan, bitte.

Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma): Die erste weltweite Zulassung für Hyftor haben wir in Japan durch die Sakigake-Prozedur bekommen. Wie schon erwähnt, hat Hyftor einen Orphan-Status. Für die EMA-Zulassung wurde die Extrapolation zu der kaukasischen Population anerkannt, weil wir keine Unterschiede zwischen japanischen und europäischen Patienten gesehen haben. Das ist der Hintergrund. Die Studien wurden von unserer Muttergesellschaft Nobelpharma durchgeführt. Das ist die Vorgeschichte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Schönen guten Tag! Ich habe noch eine Frage zu den Nebenwirkungen, die dokumentiert sind. Es zeigt sich nur bei den Hauterkrankungen und dem Unterhautzellgewebe bzw. im PT trockene Haut ein signifikanter Unterschied. Wir gehen davon aus, dass das kein schweres unerwünschtes Ereignis ist, wollten aber noch einmal nachfragen, wie Sie das einschätzen und ob das mit der Zuordnung zu den Nebenwirkungen so eindeutig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Knuf, können Sie das einschätzen? Oder der pU?

Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms): Ich kann zur flächendeckenden, mittelfristigen Anwendung von Hyftor nicht viel sagen, weil es gerade am Start ist. Aber ich kann etwas zur Magistralanwendung von Sirolimus topisch sagen. Das wird in aller Regel – in aller Regel heißt sehr gut – vertragen. Warum sage ich „in aller Regel“? Bei jenen Patientinnen und Patienten, die wenig reflektiert eigeninitiativ agieren, kann es zu Dislokationen der Salbe ins Auge oder auch in die Mundhöhle kommen, was unangenehme Lokalreaktionen im Sinne von Rötungen hervorruft. Ansonsten ist auch die trockene Haut im Prinzip als leichtgradig einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knuf. Gibt es dazu Ergänzungen vom pU? Ich meine, es wäre ausreichend, Herr Bartmann. – Herr Greiner, wollten Sie noch ergänzen?

Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma): Ja, danke schön, Herr Professor Hecken. Es gab in der RCT-Studie NPC-12G-1 keine Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Es gab keine schweren Ereignisse. Insofern war das Verträglichkeitsprofil mit dem im Kontrollarm mit Placebo vergleichbar, also mit dem Vehikelgel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann, Frage beantwortet?

Herr Dr. Bartmann: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Keine? Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Ich nehme an, Sie machen das, Frau Radovan. Frau Müller hat gerade noch geschrieben: Schweregrad Baseline in der pivotalen Studie, medianen Mittelwert zusätzlich zu dem zweiten Punkt, über den wir gesprochen haben. Das sind die beiden Dinge, die wir uns gerne noch anschauen würden. Das müsste aber bis Ende der Woche bei uns eingegangen sein. Frau Dr. Radovan, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma): Vielen Dank. – Ich möchte zum Schluss noch einmal alle wichtigen Punkte zusammenfassen. Hyftor ist das erste zugelassene Medikament für die Behandlung der mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibrome. Darüber hinaus zeigt Hyftor eine sehr gute und dauerhafte Wirksamkeit sowie Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit. Damit bietet Sirolimus-Gel 2 mg/g für topische Anwendung einen medizinischen Fortschritt und eine patientenrelevante Verbesserung der Versorgung in der Indikation. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese kurze Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Herrn Professor Knuf, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und uns Antworten gegeben haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:46