

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sirolimus 2 mg/g Gel (Hyftor)

Plusultra Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten
fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und
Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter*

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

Stand: 17.08.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 7 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 7 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 9 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 9 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 9 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 9 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 14 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 16 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 19 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 22 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 22 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 24 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 28 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 28 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 31 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 33 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 34 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 37 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 38 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 39 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 40 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 41 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 41 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 46 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 46 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 47 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 48 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 48 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 49 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 49 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 52 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 19 |
| Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 22 |
| Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 29 |
| Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 30 |
| Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 31 |
| Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 33 |
| Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 35 |
| Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 36 |
| Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 36 |
| Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) | 38 |
| Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind..... | 50 |

Verzeichnis eigener Tabellen

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-A: Klinische und genetische Diagnosekriterien für TSC | 11 |
| Tabelle 3-B: Publikationen zur Inzidenz des TSC..... | 17 |
| Tabelle 3-C: Publikationen zur Prävalenz des TSC..... | 18 |
| Tabelle 3-D: Prognose der von TSC betroffenen Patienten in Deutschland für die nächsten fünf Jahre..... | 19 |
| Tabelle 3-E: Angaben zum Vorkommen fazialer Angiofibrome bei TSC-Patienten..... | 21 |
| Tabelle 3-F: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken | 47 |
| Tabelle 3-G: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Pharmakovigilanz und Risikominimierung im Zusammenhang mit den Sicherheitsbedenken | 47 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Faziale Angiofibrome bei tuberöser Sklerose..... | 10 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BMJ | Bundesministerium der Justiz |
| CAGR | Compound Annual Growth Rate |
| cm | Zentimeter |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESPED | Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland |
| EU | Europäische Union |
| g | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| IU | International Unit |
| LAM | Lymphangioliomyomatose |
| mg | Milligramm |
| mTOR | mammalian Target of Rapamycin |
| P-gp | P-Glykoprotein |
| SEGA | Subependymale Riesenzellastrozytome |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| TOSCA | The TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness |
| TSC | Tuberöser Sklerosekomplex |
| VEGF | vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Hyftor 2 mg/g Gel wird angewendet für die Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter (Plusultra pharma 2023).

Hyftor 2 mg/g Gel ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V (Europäische Kommission 2023). Somit gilt der medizinische Zusatznutzen von Hyftor 2 mg/g Gel gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Um den Zusatznutzen einer Therapie mit Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber einer Vergleichstherapie (zVT) darstellen zu können, wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet – Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter – die folgende zVT vom G-BA bestimmt (G-BA 2023): Beobachtendes Abwarten.

Beobachtendes Abwarten entspricht der Behandlung in der Kontrollgruppe in den für die Nutzenbewertung eingereichten Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Fall, dass Hyftor 2 mg/g Gel nicht als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt würde, wurde beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 25. April 2023 statt (Vorgang: 2023-B-032) (G-BA 2023). In diesem wurde „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (G-BA 2023). Aufgrund der Zulassung von Hyftor 2 mg/g Gel als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist diese Festlegung nicht mehr relevant.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Hyftor 2 mg/g Gel (Plusultra pharma 2023), dem geltendem Zulassungsbeschluss (Europäische Kommission 2023) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA 2023).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Europäische Kommission 2023. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 15.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Hyftor - Sirolimus" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: C(2023) 3336 final.* Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230515158899/dec_158899_de.pdf, abgerufen am: 17.07.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-032.* Data on File.
3. Plusultra pharma 2023. *Fachinformation Hyftor 2mg/g Gel* Stand: 06/2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Der tuberöse Sklerosekomplex (TSC) ist eine seltene autosomal dominante genetische Erkrankung, die das Wachstum von gutartigen Tumoren im ganzen Körper verursacht (Northrup et al. 1993-2023).

TSC kann jedes Organsystem betreffen, Tumore können sich über das gesamte Leben der betroffenen Patienten hinweg auf der Haut und in lebensnotwendigen Organen wie dem Gehirn, der Niere, der Lunge und dem Herzen entwickeln (NORD 2023). Da es sich um gutartige Tumore handelt, kommt es nicht zur Metastasierung, jedoch kann das stetige Wachstum der Tumore das betroffene Gewebe bzw. Organ schädigen und seine Funktion einschränken. Tumore im Gehirn können zu Verhaltensauffälligkeiten und neurologischen Symptomen wie Autismus, geistiger Behinderung und Epilepsie führen (NORD 2023).

Fast alle Patienten mit TSC erleiden Hautanomalien wie faziale Angiofibrome, hypomelanotische Maculae („Eschenlaubflecken“), fibröse Plaques, Shagreen-Patches und unguale Fibrome (NORD 2023). Dabei ist das faziale Angiofibrom eines der am häufigsten auftretenden Hautläsionen: etwa 57 % bis 75 % der Patienten entwickeln ein faziales Angiofibrom im Laufe ihres Lebens (Henske et al. 2016; Northrup et al. 1993-2023; Northrup und Krueger 2013; Northrup et al. 2021).

Faziale Angiofibrome werden durch eine Vermehrung von Hautbindegewebe und Blutgefäßbestandteilen im Gesicht verursacht. Es handelt sich um rosafarbene oder rötliche Beulen auf den Wangen, der Nase und dem Kinn (Abbildung 3-1), die meist als spinnenartige angioma-toide Läsion in einer symmetrischen „Schmetterlingsform“ zentral im Gesicht auftreten. Ohne Behandlung können sie erhebliche Entstellungen, Blutungen, Juckreiz und Hautrötungen verursachen (Fogel et al. 2015; Northrup et al. 2021).



Abbildung 3-1: Faziale Angiofibrome bei tuberöser Sklerose

Quelle: DermNetNZ 2023 (Ausschnitt)

Ursachen

In der Mehrzahl der Fälle tritt TSC sporadisch als neue Mutation auf. Mutationen in den Genen TSC1 und TSC2, welche jeweils die Proteine Hamartin bzw. Tuberin kodieren, führen zu einer Dysfunktion des Hamartin-Tuberin-Komplexes. Dieser ist normalerweise an der Inhibierung des mammalian target of rapamycin (mTOR)-Komplexes 1 (mTORC1) beteiligt (Madke 2013).

Wie fast alle Symptome des TSC ist das Auftreten von Angiofibromen auf die Aktivierung von mTORC1 zurückzuführen. mTOR ist eine Serin-/Threonin-spezifische Proteinkinase, die Zellwachstum, -proliferation und -überleben reguliert. Die Fehlfunktion von Hamartin und Tuberin löst die konstitutive Aktivierung des mTOR-Signalwegs aus, was zu einer anormalen Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen führt (Fogel et al. 2015). Dies wiederum hat die Bildung gutartiger Tumore, sogenannter Hamartome, in verschiedenen Zellgeweben und Organen zur Folge, welche bei anhaltendem Wachstum die betroffenen Gewebe und Organe schädigen können (NORD 2023).

Diagnostische Kriterien

Die Diagnose des Angiofibroms erfolgt auf Basis der Krankengeschichte des Patienten, körperlicher Untersuchung und, falls nötig, einer Biopsie der Haut (Macri et al. 2022). Die für faziale Angiofibrome typischen Hautläsionen manifestieren sich als geschwollene, sternförmige oder multinukleäre Fibroblasten um eine erhöhte Anzahl erweiterter Blutgefäße herum. Angiofibrome sind im Vergleich zu den einzeln auftretenden und harmlosen fibrösen Papeln der Nase häufig größer oder gestielt und treten im Gegensatz zu fibrösen Papeln bereits in der frühen Kindheit und im Jugendalter auf (Ioffreda und Warner 2019; NORD 2023).

In den meisten Fällen kann die Diagnose klinisch und ohne Biopsie gestellt werden. Bei blassen oder hautfarbenen Läsionen, für die eine potentielle Differentialdiagnose des Brooke-Spiegler-Syndroms oder des Birt-Hogg-Dubé-Syndroms in Betracht kommt, wird eine Biopsie jedoch empfohlen (Ioffreda und Warner 2019). Faziale Angiofibrome weisen ein einzigartiges Gewebemuster auf, welches die Diagnose sicherstellt.

Faziale Angiofibrome stellen eines der Hauptdiagnosekriterien des TSC dar (Northrup et al. 2021; TSC Alliance 2021). Oft zeigen sich beim Patienten weitere Symptome des TSC, wie Lernschwierigkeiten oder Epilepsie, oder es bestehen dokumentierte Fälle von TSC in der Familie des Patienten (Ioffreda und Warner 2019). Das Auftreten von Angiofibromen zusammen mit einem weiteren Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien (Tabelle 3-A) ist ausreichend, um die definitive Diagnose des TSC zu stellen (Northrup et al. 2021; TSC Alliance 2021).

Tabelle 3-A: Klinische und genetische Diagnosekriterien für TSC

| Hauptkriterien | Nebenkriterien |
|---|---------------------------------|
| Hypomelanotische Maculae (≥ 3 ; mind. 5 mm Durchmesser) | “Konfetti“-Hautläsionen |
| Angiofibrome (≥ 3) oder fibröse Plaques auf dem Kopf | Gruben im Zahnschmelz (> 3) |
| Unguale Fibrome (≥ 2) | Intraorale Fibrome (> 2) |

| Hauptkriterien | Nebenkriterien |
|---|--------------------------------|
| Shagreen-Patch | Retinaler achromatischer Patch |
| Multiple retinale Hamartome | Multiple renale Zysten |
| Multiple kortikale Tubera und / oder radiale Migrationslinien | Nicht-renale Hamartome |
| Subependymale Knoten (≥ 2) | Sklerotische Knochenläsionen |
| Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA) | |
| Kardiale Rhabdomyome | |
| Lymphangioliomyomatose (LAM)* | |
| Angiomyolipome (> 2)* | |
| <p>* die Kombination der 2 klinischen Hauptmerkmale LAM und Angiomyolipome ohne weitere Merkmale erfüllen nicht die Kriterien für eine definitive Diagnose</p> <p>Abkürzungen: LAM: Lymphangioliomyomatose; mind.: mindestens; mm: Millimeter; SEGA: Subependymale Riesenzellastrozytome; TSC: Tuberöser Sklerosekomplex</p> <p>Quellen: übersetzt nach Northrup et al. 2021; TSC Alliance 2021</p> | |

Die korrekte Diagnose des TSC unabdingbar, damit der Patient eine angemessene Versorgung bekommt (Ioffreda und Warner 2019). Neben der Diagnose anhand der klinischen Kriterien in Tabelle 3-A kann die Erkrankung durch eine pathogene Variation in den Genen TSC1 oder TSC2 verifiziert werden. Zur Diagnosestellung wird sowohl ein genetischer Test als auch eine umfassende Untersuchung auf krankheitsspezifische Tumore empfohlen (Macri et al. 2022).

Natürlicher Verlauf der Erkrankung und Auswirkungen

Faziale Angiofibrome treten meist ab einem Alter von zwei bis fünf Jahren auf (Boggarapu et al. 2022; Darling 2018; NORD 2023). Ohne Behandlung breiten sich Angiofibrome sowohl in ihrer Größe als auch Anzahl bis ins späte Jugendalter aus und können erhebliche Entstellungen, Blutungen, Juckreiz und Hautrötungen verursachen (Fogel et al. 2015; NORD 2023; Northrup et al. 2021).

Angiofibrome können ein bedeutendes Problem für Patienten darstellen und die Lebensqualität beeinflussen (Crall et al. 2016; Monaghan et al. 2022). Zwar beeinträchtigen Angiofibrome normalerweise nicht die physiologische Funktion der betroffenen Gebiete. Dennoch berichten Fallstudien von Patienten mit schweren Entstellungen im Gesicht aufgrund von Angiofibromen, die zu Einschränkungen beim Atmen, Essen, Sprechen oder Sehen führten (Biondo et al. 2014; Earnest et al. 2003; Kacerovska et al. 2012; Northrup et al. 2021).

Angiofibrome, insbesondere große, intensiv gerötete Läsionen, sind im Gesicht deutlich sichtbar und stellen starke und unter Umständen optisch entstellende Veränderungen dar, die das Selbstbild beeinflussen und die Fremdwahrnehmung bestimmen können. Aus diesem Grund können Angiofibrome auch ohne physiologische Auswirkungen erhebliche psychologische Auswirkungen auf Patienten haben (Knöpfel et al. 2014; Monaghan et al. 2022), ihre emotionale Belastung erhöhen und zu sozialer Isolation oder Marginalisierung führen (Biondo et al. 2014).

Geschlechts- oder altersspezifische Besonderheiten

Es gibt keine dokumentierten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Angiofibromen nach Geschlecht, Abstammung oder ethnischer Herkunft (NORD 2023).

Während die ersten Symptome des TSC typischerweise bereits kurz nach der Geburt sichtbar werden, treten erste Angiofibrome meist im frühen Kindesalter auf. Unbehandelte Angiofibrome nehmen im Laufe des Kindes- und Jugendalters sowohl in ihrer Größe als auch ihrer Anzahl zu (NORD 2023). Im Erwachsenenalter wachsen Angiofibrome in der Regel langsamer oder verändern sich nur geringfügig (Darling 2018).

Klinische Berichte deuten darauf hin, dass bei Angiofibromen im Kindesalter deutlich häufiger eine Vergrößerung der kleinen Blutgefäße auftritt als bei Angiofibromen im Erwachsenenalter. Letztere sind dagegen durch mehr verdickte Kollagenfasern in der Dermis gekennzeichnet (Lee et al. 2018). Weitere altersspezifische Unterschiede sind nicht bekannt.

Zielpopulation und derzeitige Behandlungsoptionen

Die gegenwärtigen Behandlungsoptionen für faziale Angiofibrome sind Laser- und chirurgische Therapien. Dazu zählen Dermabrasion, Lasertherapie, Exzision von Läsionen (NORD 2023), Radiofrequenzablation und Elektrokoagulation (Salido-Vallejo et al. 2014). Diese Therapien können gute Resultate erzielen, vor allem bei sehr stark ausgeprägten Angiofibromen, jedoch sind sie ebenso invasiv und schmerzhaft und bergen das Risiko des Auftretens hypertropher Narben, Pigmentstörungen und postoperativer Infektionen (Salido-Vallejo et al. 2014).

Bei sehr jungen Patienten oder solchen mit Lernschwäche oder Mehrfachbehinderte kann mitunter keine lokale Anästhesie durchgeführt werden. In solchen Fällen ist eine Vollnarkose notwendig, um den Eingriff vorzunehmen, welche wiederum eigene Komplikationsrisiken mit sich bringt. Auch benötigen diese Patienten oft besondere Betreuung, Vorsorge und Nachbeobachtung, sodass eine stationäre Behandlung unerlässlich ist (Plusultra pharma 2023). Ferner sind lange Anfahrtswege zu spezialisierten Laserzentren zu berücksichtigen.

Angiofibrome kehren nach Beendigung einer Behandlung häufig wieder (Schwartz et al. 2007). Laser- und chirurgische Therapien stellen daher keine kurative Behandlungsoption dar, sondern müssen bei jedem Wiederauftritt der Hautläsion wiederholt werden. Mit jeder neuen Anwendung steigen auch die damit verbundenen Risiken.

Aus diesen Gründen werden Laser- und chirurgische Therapien im Therapiealltag nur gering zur Behandlung des fazialen Angiofibroms eingesetzt. In einer retrospektiven Analyse von 2.057 Patienten mit TSC, davon 1.329 mit Angiofibrom, aus den Vereinigten Staaten wurde festgestellt, dass lediglich 17,1 % der Patienten eine Lasertherapie zur Entfernung fazialer Angiofibrome erhielten; 2,6 % der Patienten hatten sich einer abrasiven Therapie unterzogen (Boggarapu et al. 2022). Weitere 24,8 % bzw. 12,3 % wandten einen mTOR-Inhibitor (Sirolimus) als topische bzw. systemische Therapie an, um Angiofibrome oder andere TSC-Symptome zu lindern. Ein großer Teil der Patienten (44,6 %) erhielt keinerlei Behandlung zur Verringerung ihres Angiofibroms (Boggarapu et al. 2022). Diese Zahlen erscheinen auch für

den deutschen Versorgungskontext realistisch: insbesondere ein mangelnder Zugang zu Therapien und die Angewiesenheit auf Behandlungen in spezialisierten Zentren machen eine generelle Unterversorgung plausibel (Plusultra pharma 2023).

Die Zielpopulation für Hyftor 2 mg/g Gel sind mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Jahren und älter. Die definitive Diagnose erfolgt gemäß den Diagnosekriterien für TSC (siehe Tabelle 3-A) mit drei oder mehr Angiofibrompapeln im Gesicht. Gleichwohl sich das Nutzen-Risiko Profile der Laser- oder chirurgischen Therapie in den wenigsten Fällen als günstig oder annehmbar erweist, gibt es dazu keine Alternativen, da für die Zielpopulation eine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption nicht verfügbar ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es gibt derzeit keine zugelassene Behandlungsoption für die Zielpopulation in Deutschland (siehe Abschnitt 3.2.1 „Zielpopulation und derzeitige Behandlungsoptionen“).

Faziale Angiofibrome und ihre fehlende Behandlungsmöglichkeit können die Lebensqualität der Patienten selbst als auch ihrer Betreuer erheblich beeinträchtigen (Crall et al. 2016; Monaghan et al. 2022). Die Verfügbarkeit einer schmerzfreien und möglichst leicht anwendbaren Therapieoption kann die Krankheitslast der Betroffenen maßgeblich lindern.

Die Entdeckung der angiofibromreduzierenden Wirkung des mTOR-Inhibitors Sirolimus stellt einen wichtigen Schritt in diese Richtung dar. Diese wurde zunächst als ein Seiteneffekt von oralem Sirolimus beobachtet, welches einem Patienten mit TSC als Immunsuppressivum in Verbindung mit einer Nierentransplantation verabreicht wurde (Hofbauer et al. 2008). Jedoch ist Sirolimus als systemische Therapie vornehmlich für die Behandlung von schweren Krankheitssymptomen wie subependymalen Riesenzellastrozytomen (SEGA) oder Epilepsie indiziert (Plusultra pharma 2023). Die Einnahme von oralem Sirolimus rein zur Behandlung des mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibroms ist aufgrund seines hohen Nebenwirkungsprofils und potentieller Interaktionen mit anderen in der Therapie verordneten Wirkstoffen nicht angebracht (Ioffreda und Warner 2019; Plusultra pharma 2023).

Aus diesem Grund haben sich topische Anwendungen von Sirolimus als die bevorzugte Therapieoption für Patienten hervorgehoben, die keine schweren Symptome des TSC und vornehmlich milde oder moderate Angiofibrome aufweisen (Plusultra pharma 2023). Eine lokale Anwendung direkt auf die betroffene Haut reduziert den Kontakt mit nicht betroffenen Körperteilen, was wiederum Nebenwirkungen verringert. Der medizinische Bedarf an zugelassenen

topischen Optionen auf dem deutschen Markt ist hoch. Mitglieder des TSC Deutschland e.V. und Fachärzte sehen daher deren Verfügbarkeit mit großer Erwartung entgegen (Plusultra pharma 2023).

Da bisher kein zugelassenes Arzneimittel in Deutschland existiert, werden in der Praxis häufig patientenindividuell hergestellte Sirolimus-Anwendungen als topische Off-Label-Behandlung (Magistralrezepturen) verschrieben (Plusultra pharma 2023). Jedoch besteht aus Seiten der Apotheken oft aufgrund der hohen Anschaffungskosten des Grundstoffes Sirolimus wenig Bereitschaft, diesen für einzelne und seltene Anwendungen einzukaufen. Im Falle, dass sich eine Apotheke dazu bereit erklärt, ist keine standardisierte Qualitätssicherung bei der Herstellung gewährleistet (Plusultra pharma 2023). Es gibt keine kontrollierte Formel zur Herstellung einer Salbe aus Sirolimus-Tabletten oder -Lösungen. Sirolimus wird uneinheitlich mit Salben, Ölen oder Emulsionen gemischt. Selbsthergestellte Produkte oxidieren schnell und sind oft klumpig, fettig und unangenehm auf der Haut.

Hyftor 2 mg/g Gel ist das erste und bisher einzige rein topische Medikament zur Behandlung fazialer Angiofibrome in der Zielpopulation. Sein primärer Wirkmechanismus besteht in der Inhibierung des mTOR-Signalwegs, was zu einer Verringerung der Proteinsynthese führt. Gleichzeitig inhibiert Hyftor 2 mg/g Gel die Aktivität des Cyclin-abhängigen Kinase-E-Komplexes und bewirkt somit eine verringerte Zellmigration und Zellinvasion sowie eine verringerte Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (vascular endothelial growth factor, VEGF) (Fogel et al. 2015).

Dieser neuartige und vielversprechende Therapieansatz führt zu einer nachweislichen Verringerung der Größe, Anzahl und der Röte fazialer Angiofibrome (Wataya-Kaneda et al. 2017; Wataya-Kaneda et al. 2018). Die Verringerung geht mit einer nachgewiesenen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (Boggarapu et al. 2022; Hatano et al. 2020).

Die größten Verbesserungen wurden vor allem bei solchen Patienten beobachtet, die bereits im Kindesalter mit Hyftor 2 mg/g Gel topisch behandelt wurden, da sich Angiofibrome in diesem Alter noch in der Entwicklung befinden und nicht voll ausgeprägt sind (Amin et al. 2017; Lee et al. 2018; Tanaka et al. 2013; Viswanath et al. 2016). Aus diesem Grund wird ein möglichst früher Beginn der topischen Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel empfohlen. Bei frühzeitiger Behandlung bzw. bei Patienten mit nur moderat ausgeprägtem Angiofibrom kann durch die Anwendung von Hyftor 2 mg/g Gel mitunter die Notwendigkeit einer physikalischen Behandlung gänzlich entgangen werden (Plusultra pharma 2023).

Bisher ist nicht bekannt, ob eine Langzeitanwendung in der Kindheit die Bildung neuer Angiofibrome minimieren kann oder ob die durch die Anwendung erreichte Verlangsamung des Angiofibromwachstums bis ins Erwachsenenalter anhält, wenn die topische Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel eingestellt werden würde. Es gibt jedoch keine Anzeichen dafür, dass Patienten eine Resistenz gegen die Behandlung entwickeln; im Gegenteil, die Langzeitbehandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel zeigt eine anhaltende klinische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit (Darling 2018).

Zusammenfassend kann die Anwendung von Hyftor 2 mg/g Gel als ein vielversprechender und langerwarteter Fortschritt in der Behandlung des fazialen Angiofibroms angesehen werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Es gibt keine einheitlichen Angaben zur Inzidenz oder Prävalenz des TSC. Die am häufigsten zitierte Schätzung der globalen Inzidenz beträgt ca. 1 / 6.000 Lebendgeburten pro Jahr (Northrup et al. 1993-2023; Słowińska et al. 2018), die globale Prävalenz wird mit 1 bis 9 / 100.000 beziffert (orphanet 2021).

Validierte Angaben zur Inzidenz in Deutschland sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht verfügbar. Die Forschungsgruppe um Ebrahimi-Fakhari (Ebrahimi-Fakhari et al. 2018a; Ebrahimi-Fakhari et al. 2018b; Ebrahimi-Fakhari et al. 2019) versuchte, die Inzidenz in Deutschland auf Basis einer ESPED-Erhebung (Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) zu schätzen. In den Jahren 2015 und 2016 wurden insgesamt 86 Geburten mit TSC in Deutschland registriert (Tabelle 3-B). Darauf basierend wurde die Inzidenz des TSC in Deutschland zunächst auf ca. 1 / 5.800 bis 1 / 12.300 Lebendgeburten pro Jahr geschätzt, später wurde die Angabe auf 1 / 11.180 bis 1 / 22.360 revidiert (Ebrahimi-Fakhari et al. 2018a; Ebrahimi-Fakhari et al. 2018b; Ebrahimi-Fakhari et al. 2019).

Aus einer Analyse der französischen Krankenversicherungsdatenbank, welche Krankheitsdaten der gesamten französischen Population einschließt, geht hervor, dass in den Jahren 2008 bis 2017 insgesamt 2.988 neue Diagnosen des TSC in Frankreich gestellt wurden (Fagnani et al. 2022). Die Inzidenz des TSC über diesen Zehn-Jahres-Zeitraum wird daraus folgend als durchschnittlich 0,44 / 100.000 angegeben (Tabelle 3-B).

Tabelle 3-B: Publikationen zur Inzidenz des TSC

| Quelle | Studienpopulation | Angaben zur Inzidenz |
|-------------------------------------|---|---------------------------|
| Ebrahimi-Fakhari et al. 2018b | Schätzung der Inzidenz in Deutschland | 1 / 5.800 bis 1 / 12.300 |
| Ebrahimi-Fakhari et al. 2018a, 2019 | 86 Geburten, die in den Jahren 2015 und 2016 in Deutschland registriert wurden | 1 / 11.180 bis 1 / 22.360 |
| Fagnani et al. 2022 | 2.988 neu diagnostizierte Patienten, die in den Jahren 2008 bis 2017 in Frankreich registriert wurden | 0,44 / 100.000 |

Die Prävalenz seltener Erkrankungen in Deutschland, darunter auch das TSC, wurde vom Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) auf Basis ambulanter Abrechnungsdaten der Jahre 2008 bis 2011 geschätzt. Im Referenzzeitraum der vier Jahre wurden 9.466 Patienten mit TSC in Deutschland registriert, was einer Prävalenz von 3,4 pro 100.000 entspricht (Schulz et al. 2015) (Tabelle 3-C).

Daten für einen aktuelleren Zeitraum gehen aus einer Analyse von Krankenversicherungsleistungen hervor (Strzelczyk et al. 2021). Die gesamte Studie umfasst einen Zehn-Jahres-Zeitraum, eine Schätzung der Prävalenz wird jedoch nur anhand der Daten aus dem letzten Studienjahr, 2016, vorgenommen. Im Referenzjahr 2016 wurden demnach 100 Patienten mit Diagnose per ICD-10-Code Q85.1 (Tuberöser Sklerosekomplex) behandelt. Daraus wird eine Prävalenz von 7,9 pro 100.000 Einwohner in Deutschland abgeleitet (Tabelle 3-C). Hinsichtlich der Repräsentativität ist zu berücksichtigen, dass die Studie eine Stichprobengröße von etwa 5 % der GKV-Versicherten in Deutschland abdeckt und nur Patienten einschließt, die im Referenzjahr mindestens eine Krankenkassenleistung in Anspruch genommen haben. Die Übertragbarkeit der identifizierten Patientenzahl auf die Gesamtpopulation ist daher mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Anhand der Daten aus der französischen Krankenversicherungsdatenbank der Jahre 2008 bis 2017 wurde neben der oben berichteten Inzidenz auch die Prävalenz für Frankreich ermittelt (Fagnani et al. 2022). Im Referenzzeitraum der zehn Jahre wurden insgesamt 3.139 Patienten in Frankreich identifiziert, was einer Prävalenzrate von 4,69 pro 100.000 Einwohnern entspricht (Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C: Publikationen zur Prävalenz des TSC

| Quelle | Studienpopulation | Angaben zur Prävalenz |
|------------------------|--|-----------------------|
| Schulz et al. 2015 | 9.466 Patienten, die in den Jahren 2008 bis 2011 auf Basis ambulanter Abrechnungsdaten in Deutschland registriert wurden | 3,4 / 100.000 |
| Strzelczyk et al. 2021 | 100 Patienten, die im Jahr 2016 in Deutschland auf Basis von Krankenversicherungsleistungen registriert wurden | 7,9 / 100.000 |
| Fagnani et al. 2022 | 3.139 Patienten, die im Jahr 2018 in Frankreich über die nationale Krankenversicherungsdatenbank registriert wurden | 4,69 / 100.000 |

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

Da es sich bei TSC um eine genetische Erkrankung handelt, kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz in den nächsten fünf Jahren unverändert bleibt oder nur leicht ansteigt. Es sind keine systematischen Faktoren bekannt, die die Häufigkeit des Auftretens in bestimmten ethnischen, Geschlechts- oder Altersgruppen beeinflussen könnten.

Mit zunehmender Verfügbarkeit genetischer Test kann sich die Anzahl an Diagnosen erhöhen. Gleichzeitig ist nicht auszuschließen, dass eine zunehmende Anzahl an pränatalen TSC-Diagnosen ebenfalls die Anzahl an Schwangerschaftsabbrüche erhöht.

Aufgrund mangelnder öffentlich zugänglicher Registerdaten zur Prävalenz des TSC in Deutschland wird deren Veränderung innerhalb der nächsten fünf Jahre mittels der Compound Annual Growth Rate (CAGR) geschätzt:

$$CAGR = \left(\frac{\text{Endwert}}{\text{Startwert}} \right)^{\frac{1}{\text{Anzahl an Jahren}}} - 1$$

Die jährliche Wachstumsrate wird anhand der von Schulz publizierten Daten aus der deutschen Versorgung geschätzt (Schulz et al. 2015). Aus diesen geht eine Prävalenz von 3,29 / 1000.000 im Jahr 2008 bzw. von 3,55 / 100.000 im Jahr 2011 hervor. Basierend auf der oben genannten Formel beträgt die CAGR der Prävalenz für die Jahre von 2008 bis 2011 daher 1,92 %.

Am 30. Juni 2022 betrug der Bevölkerungsstand in Deutschland 84.432.670 (Destatis 2023). Unter Annahme einer Prävalenzrate von 3,4 bis 7,9 pro 100.000 (Tabelle 3-C) sind im Jahr 2023 ca. 2.871 bis 6.670 Personen in Deutschland von TSC betroffen (Fagnani et al. 2022; Schulz et al. 2015).

In Tabelle 3-D wird die Prognose der von TSC betroffenen Patienten in Deutschland für die nächsten fünf Jahre basierend auf dem Bevölkerungsstand am 31. März 2023 und unter Annahme einer jährlichen Wachstumsrate der Prävalenz um 1,92 % dargestellt.

Tabelle 3-D: Prognose der von TSC betroffenen Patienten in Deutschland für die nächsten fünf Jahre

| Jahr | Anzahl an Patienten mit TSC CAGR=1,92 % ^a | |
|------|---|---------|
| | Minimum | Maximum |
| 2023 | 2.871 | 6.670 |
| 2024 | 2.926 | 6.798 |
| 2025 | 2.982 | 6.929 |
| 2026 | 3.040 | 7.062 |
| 2027 | 3.098 | 7.197 |
| 2028 | 3.157 | 7.335 |

a: Berechnung der CAGR anhand der Angaben zur jährlichen Prävalenz in Schulz et al. 2015
Abkürzungen: CAGR: compound annual growth rate; TSC: tuberöser Sklerosekomplex

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|--|--|
| Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Jahren und älter | 1.645 bis 5.663 | 1.453 bis 5.002 |
| Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Hyftor 2 mg/g Gel ist zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Jahren und älter angezeigt.

Grundlage der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bilden die in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des TSC in Deutschland. Die Herleitung erfolgte in mehreren Schritten:

Schritt 1: Prävalenz der Patienten mit TSC

Schritt 2: Ermittlung des Anteils an Patienten mit TSC, die Angiofibrome aufweisen

Schritt 3: Ermittlung des Anteils an Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an der Zielpopulation

Schritt 1: Prävalenz der Patienten mit TSC

TSC und die mit der Krankheit einhergehenden fazialen Angiofibrome begleiten die Betroffenen ein Leben lang. Aus diesem Grund wird die Herleitung der Größe der Zielpopulation auf der unter Abschnitt 3.2.3 berichteten Prävalenzangaben basiert.

Die Anzahl der Patienten, für die innerhalb eines Jahreszeitraums eine Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel infrage kommt, wird anhand der Prävalenzrate und des Bevölkerungsstandes für Deutschland geschätzt. Am 31. März 2023 betrug der Bevölkerungsstand in Deutschland 84.432.670 (Destatis 2023). Unter Annahme einer Prävalenzrate von 3,4 bis 7,9 pro 100.000 (siehe Abschnitt 3.2.3) sind in Deutschland derzeit ca. 2.871 bis 6.670 Personen von TSC betroffen (Fagnani et al. 2022; Schulz et al. 2015).

Schritt 2: Ermittlung des Anteils an Patienten mit TSC, die Angiofibrome aufweisen

Es wird weitgehend davon ausgegangen, dass ca. 57 bis 75 % der TSC-Patienten fazialen Angiofibromen aufweisen (Henske et al. 2016; Northrup et al. 1993-2023; Northrup und Krueger 2013). Allerdings scheint es dabei eine hohe regionale Variabilität zu geben: die berichteten Anteile aus Studien reichen von ca. 6 % in einer britischen Patientenpopulation (n=334) bis zu etwa 93 % in einer japanischen Studienpopulation (n=166) (Kingswood et al. 2016; Wataya-Kaneda et al. 2013).

Bisher liegt eine Publikation vor, in welcher der Anteil der TSC-Patienten mit fazialen Angiofibromen in einer deutschen Population (n=192) spezifiziert wird (siehe Tabelle 3-E) (Zöllner et al. 2021). In dieser wird von einem Anteil von 84,9 % an TSC-Patienten mit Angiofibromen

ausgegangen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße (N=192) ist eine größere Abweichung vom realen Anteilswerts in der deutschen Gesamtpopulation möglich.

Zudem existieren eine Reihe an Publikationen mit ethnisch vergleichbaren Studienpopulationen, in welchen dieser Anteil in der jeweiligen Studienpopulation dargestellt wird (siehe Tabelle 3-E). Das internationale Tuberoöse-Sklerose-Register TOSCA, welches Patientendaten aus 31 vornehmlich europäischen Ländern einschließt, berichtete in einer Analyse der ersten 2.093 eingeschlossenen Patienten, dass 57,3 % der TSC-Patienten Angiofibrome aufwiesen (Kingswood et al. 2017). In einer aktualisierten Analyse mit erweitertem Patientenpool (n=2.211) wurde ein höherer Anteil von 69,3 % beschrieben (Marques et al. 2019). Anzumerken ist, dass in keiner der beiden Publikationen eine Auswertung zu potentiellen ethnischen oder landesspezifischen Unterschieden durchgeführt wurde, sodass unklar ist, ob diese Angaben den Anteil in der deutschen Population adäquat widerspiegeln. In einer Studie mit vergleichbarer Patientenzahl (n=2.057), jedoch mit Fokus auf die USA, wird berichtet, dass ca. 64,6 % der erfassten Patienten Angiofibrome aufwiesen. Auch in dieser Studie wurde keine Auswertung nach Ethnie durchgeführt (Boggarapu et al. 2022).

Im Folgenden wird für TSC-Patienten in Deutschland mit einer Spanne von 57,3 bis 84,9 % ausgegangen (Kingswood et al. 2017; Zöllner et al. 2021). Bezogen auf die unter Schritt 1 geschätzte Prävalenz in Deutschland weisen ca. 1.645 bis 5.663 TSC-Patienten Angiofibrome auf.

Tabelle 3-E: Angaben zum Vorkommen fazialer Angiofibrome bei TSC-Patienten

| Quelle | Studienpopulation | Anteil Patienten mit fazialen Angiofibromen |
|---|---|---|
| Zöllner et al. 2021 | 192 Patienten aus Deutschland | 163/192 (84,9 %) |
| Kingswood et al. 2017 | 2.093 Patienten aus 31 europäischen (n=1.319), asiatischen, afrikanischen und ozeanischen Ländern (n=904) | 1.199/2.093 (57,3 %) |
| Marques et al. 2019 | 2.211 Patienten aus 31 europäischen, asiatischen, afrikanischen und ozeanischen Ländern | 1.533/2.211 (69,3 %) |
| Boggarapu et al. 2022 | 2.057 Patienten aus den USA | 1.392/2.057 (64,6 %) |
| Abkürzungen: et al.: et alia; n: Anzahl der Patienten | | |

Schritt 3: Ermittlung des Anteils an Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an der Zielpopulation

Zur Schätzung des Anteils an GKV-Versicherten wurden Daten des GKV-Spitzenverbands verwendet. In der aktuellen Publikation „Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung, zuletzt aktualisiert: Juni 2023“ wird ein Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung Deutschlands von 88,33 % angegeben (GKV-Spitzenverband 2023). Zur Schätzung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation wird angenommen, dass TSC-Patienten in der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung gleichverteilt sind. Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 1.453 bis 5.002 Patienten (Tabelle 3-1).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|--------------------------|---------------------------------|
| Hyftor 2 mg/g Gel | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen | beträchtlich | 1.453 bis 5.002 Patienten |
| Abkürzungen: g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm | | | |

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

Unter Berücksichtigung der Angaben zur Prävalenz und Inzidenz aus Abschnitt 3.2.3 sowie den Ausführungen unter 3.2.4 ist für 1.453 bis 5.002 Patienten mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen ein beträchtlicher Zusatznutzen zu erwarten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 10.01.2023 und am 19.07.2023 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien. Suchbegriffe waren „Angiofibrom“, „tuberöse Sklerose“, „TSC“, „(facial) angiofibroma“, „tuberous sclerosis“ in Verbindung mit „Leitlinie“ und „guideline“. Folgende Leitlinien wurden im Rahmen der Recherche identifiziert:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2022. S2k-Leitlinie „Lasertherapie der Haut“ (AWMF 2022)
- Northrup et al., 2021. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations (Northrup et al. 2021)
- Amin et al., 2019. The UK Guidelines for Management and Surveillance of Tuberous Sclerosis (Amin et al. 2019)
- Salido-Vallejo et al., 2014. Current Options for the Treatment of Facial Angiofibromas (Salido-Vallejo et al. 2014)

Zusätzlich erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 10.01.2023 bis 21.02.2023 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z.B. „(faziales) Angiofibrom“, „tuberöse Sklerose“, „(facial) angiofibroma“, „tuberous sclerosis“ oder „TSC“ in Verbindung mit „Klassifikation“, „Diagnose“, „classification“ oder „diagnosis“.

Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die einen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung
- Behandlungsoptionen des fazialen Angiofibroms
- therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurde eine Handrecherche

über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z.B. „(faziales) Angiofibrom“, „tuberöse Sklerose“, „(facial) angiofibroma“, „tuberous sclerosis“ oder „TSC“ in Verbindung mit „Epidemiologie“, „Inzidenz“ und „Prävalenz“, „epidemiology“, „incidence“, „prevalence“, durchgeführt. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft.

Die Aktualität der identifizierten Internetdokumente und Publikationen wurde am 19.07.2023 überprüft und ggf. veraltete Versionen gegen aktuelle Versionen ausgetauscht.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amin S., Kingswood J. C., Bolton P. F., Elmslie F., Gale D. P., Harland C., Johnson S. R., Parker A., Sampson J. R., Smeaton M., Wright I. und O'Callaghan, F. J. 2019. *The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex*. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 112 (3), S. 171–182.
2. Amin S., Lux A., Khan A. und O'Callaghan, F. 2017. *Sirolimus Ointment for Facial Angiofibromas in Individuals with Tuberous Sclerosis Complex*. International scholarly research notices 2017 (8404378), S. 1–6.
3. AWMF 2022. *S2k-Leitlinie „Lasertherapie* der Haut“: (AWMFRegisternr. 013-095). 2021*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-095l_S2k_Lasertherapie-der-Haut_2022-03.pdf, abgerufen am: 19.07.2023.
4. Biondo G., Greco S., Mavilia L. und Mercuri, S. R. 2014. *Treatment of nodular facial angiofibromas in tuberous sclerosis, using ultrapulse carbon dioxide laser*. Clinical and experimental dermatology 39 (6), S. 738–740.
5. 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.
6. Crall C., Valle M., Kapur K., Dies K. A., Liang M. G., Sahin M. und Huang, Jennifer T. 2016. *Effect of Angiofibromas on Quality of Life and Access to Care in Tuberous Sclerosis Patients and Their Caregivers*. Pediatric dermatology 33 (5), S. 518–525.
7. Darling T. N. 2018. *Topical Sirolimus to Treat Tuberous Sclerosis Complex (TSC)*. JAMA dermatology 154 (7), S. 761–762.
8. DermNet New Zealand Trust (DermNetNZ) 2023. *Angiofibromas images*. Verfügbar unter: <https://dermnetnz.org/topics/tuberous-sclerosis-images>, abgerufen am: 19.07.2023.
9. Earnest L., Byrne P. und Califano, Joseph 2003. *Massive facial angiofibroma in a patient with tuberous sclerosis*. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 128 (1), S. 151–153.
10. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L. L., Poryo M., Graf N., Kries R. von, Heinrich B., Ebrahimi-Fakhari D., Flotats-Bastardas M., Gortner L., Zemlin M. und Meyer, Sascha 2018a. *Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging*

- trends from a national, prospective surveillance study.* Orphanet journal of rare diseases 13 (1), S. 117.
11. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L. L., Poryo M., Graf N., Kries R. von, Heinrich B., Ebrahimi-Fakhari D., Flotats-Bastardas M., Gortner L., Zemlin M. und Meyer, Sascha 2019. *Correction to: Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study.* Orphanet journal of rare diseases 14 (1), S. 106.
 12. Ebrahimi-Fakhari D., Müller C. S. L., Altmeyer K., Yilmaz U., Flotats-Bastardas M., Zemlin M. und Meyer, S. 2018b. *Tuberöse Sklerose im Kindes- und Jugendalter.* Monatsschrift Kinderheilkunde 166 (1), S. 65–78.
 13. Fagnani F., Laurendeau C., Zelicourt M. de und Marshall, Jade 2022. *Epidemiology and disease burden of tuberous sclerosis complex in France: A population-based study based on national health insurance data.* Epilepsia open 7 (4), S. 633–644.
 14. 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.
 15. GKV-Spitzenverband 2023. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung: zuletzt aktualisiert: Juni 2023.* Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2023_q1/20230706_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2023_300dpi_barrierefrei.pdf, abgerufen am: 19.07.2023.
 16. 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.
 17. Henske E. P., Jóźwiak S., Kingswood J. C., Sampson J. R. und Thiele, Elizabeth A. 2016. *Tuberous sclerosis complex.* Nature reviews. Disease primers 2 (16035), S. 1–18.
 18. Hofbauer G. F. L., Marcollo-Pini A., Corsenca A., Kistler A. D., French L. E., Wüthrich R. P. und Serra, A. L. 2008. *The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis.* The British journal of dermatology 159 (2), S. 473–475.
 19. Ioffreda M. und Warner, Nicole 2019. *Angiofibroma.* Verfügbar unter: <https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/angiofibroma/>, abgerufen am: 19.07.2023.
 20. Kacerovska D., Kerl K., Michal M., Filipova H., Vrtel R., Vanecek T., Zelenakova H., Kraus J., Kodet R. und Kazakov, Dmitry V. 2012. *Giant angiofibromas in tuberous sclerosis complex: a possible role for localized lymphedema in their pathogenesis.* Journal of the American Academy of Dermatology 67 (6), S. 1319–1326.
 21. Kingswood C., Bolton P., Crawford P., Harland C., Johnson S. R., Sampson J. R., Shepherd C., Spink J., Demuth D., Lucchese L., Nasuti P., Gray E., Pinnegar A. und Magestro, Matthew 2016. *The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD).* European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society 20 (2), S. 296–308.

22. Kingswood J. C., d'Augères G. B., Belousova E., Ferreira J. C., Carter T., Castellana R., Cottin V., Curatolo P., Dahlin M., Vries P. J. de, Feucht M., Fladrowski C., Gislimberti G., Hertzberg C., Jozwiak S., Lawson J. A., Macaya A., Nabbout R., O'Callaghan F., Benedik M. P., Qin J., Marques R., Sander V., Sauter M., Takahashi Y., Touraine R., Youroukos S., Zonnenberg B. und Jansen, Anna C. 2017. *Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients*. Orphanet journal of rare diseases 12 (1), S. 2.
23. Knöpfel N., Martín-Santiago A., Bauza A. und Hervás, J. A. 2014. *Topical 0.2% rapamycin to treat facial angiofibromas and hypomelanotic macules in tuberous sclerosis*. Actas dermo-sifiliograficas 105 (8), S. 802–803.
24. Lee Y. in, Lee J. H., Kim D. Y., Chung K. Y. und Shin, Jung U. 2018. *Comparative Effects of Topical 0.2% Sirolimus for Angiofibromas in Adults and Pediatric Patients with Tuberous Sclerosis Complex*. Dermatology (Basel, Switzerland) 234 (1-2), S. 13–22.
25. Macri A., Kwan E. und Tanner, Laura S. 2022. *Cutaneous Angiofibroma: [Updated 2022 Sep 12]*. In: StatPearls [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482470/>, abgerufen am: 19.07.2023.
26. Madke B. 2013. *Topical rapamycin (sirolimus) for facial angiofibromas*. Indian dermatology online journal 4 (1), S. 54–57.
27. Marques R., Belousova E., Benedik M. P., Carter T., Cottin V., Curatolo P., Dahlin M., D'Amato L., Beure d'Augères G., Vries P. J. de, Ferreira J. C., Feucht M., Fladrowski C., Hertzberg C., Jozwiak S., Lawson J. A., Macaya A., Nabbout R., O'Callaghan F., Qin J., Sander V., Sauter M., Shah S., Takahashi Y., Touraine R., Youroukos S., Zonnenberg B., Kingswood J. C. und Jansen, Anna C. 2019. *Treatment Patterns and Use of Resources in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: Insights From the TOSCA Registry*. Frontiers in neurology 10 (1144), S. 1–18.
28. Monaghan M., Takhar P., Langlands L., Knuf M. und Amin, Sam 2022. *Impact of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex and reported efficacy of available treatments*. Frontiers in medicine 9 (967971), S. 1–15.
29. National Organization for Rare Disorders (NORD) 2023. *Tuberous Sclerosis*. Verfügbar unter: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tuberous-sclerosis/>, abgerufen am: 19.07.2023.
30. 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., Józwiak 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.
31. Northrup H., Koenig M. K., Pearson D. A. und Au, Kit Sing 1993-2023. *Tuberous Sclerosis Complex: Synonym: Bourneville Disease*, in: Adam M. P. et al. (Hrsg.), *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1-31.
32. Northrup H. und Krueger, Darcy A. 2013. *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. Pediatric neurology 49 (4), S. 243–254.

33. orphanet 2021. *Tuberous sclerosis complex*. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=660&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Tuberous-sclerosis-complex&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Tuberous-sclerosis-complex&title=Tuberous%20sclerosis%20complex&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=660&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Tuberous-sclerosis-complex&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Tuberous-sclerosis-complex&title=Tuberous%20sclerosis%20complex&search=Disease_Search_Simple), abgerufen am: 19.07.2023.
34. Plusultra pharma 2023. *Expertenbriefing mit Prof. Dr. Markus Knuf: Therapieoptionen bei fazialem Angiofibrom. Data on file*.
35. 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.
36. Schulz M., Wandrey M., Schulz M. und Bätzing-Feigenbaum J. 2015. *Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011*. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/13. Verfügbar unter: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert?tab=6&uid=63&cHash=8d6967ef833dd0875ed7e88550e09e91>, abgerufen am: 19.07.2023.
37. Schwartz R. A., Fernández G., Kotulska K. und Józwiak, Sergiusz 2007. *Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management*. Journal of the American Academy of Dermatology 57 (2), S. 189–202.
38. Słowińska M., Józwiak S., Peron A., Borkowska J., Chmielewski D., Sadowski K., Jurkiewicz E., Vignoli A., La Briola F., Canevini M. P. und Kotulska-Józwiak, Katarzyna 2018. *Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures?* Orphanet journal of rare diseases 13 (1), S. 25.
39. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen)*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>, abgerufen am: 20.07.2023.
40. Strzelczyk A., Rosenow F., Zöllner J. P., Simon A., Wyatt G., Holland R. und Schubert-Bast, Susanne 2021. *Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with tuberous sclerosis complex: A population-based study on German health insurance data*. Seizure 91 (keine Angabe), S. 287–295.
41. Tanaka M., Wataya-Kaneda M., Nakamura A., Matsumoto S. und Katayama, I. 2013. *First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex*. The British journal of dermatology 169 (6), S. 1314–1318.
42. TSC Alliance 2021. *2021 Tuberous Sclerosis Complex: Diagnostic Criteria, Surveillance and Management Recommendations*. Verfügbar unter: <https://www.tscalliance.org/healthcare-professionals/diagnosis/>, abgerufen am: 19.07.2023.
43. Viswanath V., Thakur P. und Pund, Poonam 2016. *Use of topical rapamycin in facial angiofibromas in Indian skin type*. Indian Journal of Dermatology 61 (1), S. 119.

44. Wataya-Kaneda M., Nakamura A., Tanaka M., Hayashi M., Matsumoto S., Yamamoto K. und Katayama, Ichiro 2017. *Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex : A Randomized Clinical Trial*. JAMA dermatology 153 (1), S. 39–48.
45. Wataya-Kaneda M., Ohno Y., Fujita Y., Yokozeki H., Niizeki H., Ogai M., Fukai K., Nagai H., Yoshida Y., Hamada I., Hio T., Shimizu K. und Murota, Hiroyuki 2018. *Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial*. JAMA dermatology 154 (7), S. 781–788.
46. Wataya-Kaneda M., Tanaka M., Hamasaki T. und Katayama, Ichiro 2013. *Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients*. PloS one 8 (5), S. e63910.
47. Zöllner J. P., Grau J., Rosenow F., Sauter M., Knuf M., Kurlemann G., Mayer T., Hertzberg C., Bertsche A., Immisch I., Klein K. M., Knake S., Marquard K., Meyer S., Noda A. H., Podewils F. von, Schäfer H., Thiels C., Willems L. M., Zukunft B., Schubert-Bast S. und Strzelczyk, Adam 2021. *Direct and indirect costs and cost-driving factors in adults with tuberous sclerosis complex: a multicenter cohort study and a review of the literature*. Orphanet journal of rare diseases 16 (1), S. 250.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|--|--------------------------------------|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Hyftor 2 mg/g Gel | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome | kontinuierlich (zweimal täglich) | 730 | 0,5 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome | patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich | patientenindividuell unterschiedlich |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: g: Gramm; mg: Milligramm</p> | | | | |

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

Tabelle 3-3 zeigt den Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel Hyftor 2 mg/g Gel und der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten (G-BA 2023). Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten, Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen. Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittel Hyftor 2 mg/g Gel werden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (hiernach „Fachinformation“) entnommen (Plusultra pharma 2023).

Zu bewertendes Arzneimittel Hyftor 2 mg/g Gel

Gemäß Fachinformation sollte Hyftor 2 mg/g Gel zweimal täglich (morgens und vor dem Schlafengehen) auf die betroffene Stelle aufgetragen werden. Die Anwendung sollte auf Hautbereiche mit Angiofibromen beschränkt werden. Die Dosis sollte in zwei Anwendungen gleicher Menge geteilt werden. Falls sich kein Behandlungseffekt zeigt, sollte die Anwendung von Hyftor nach 12 Wochen abgebrochen werden (Plusultra pharma 2023). Für die weitere Berechnung wird von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr ausgegangen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der VerfO des G-BA, ausgehend vom geplanten Anwendungsgebiet von Hyftor 2 mg/g Gel, erläutert. Wenn die Erkrankung im derzeitigen Versorgungsstandard engmaschig kontrolliert und adäquat therapiert wird, erachtet der G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie für Hyftor 2 mg/g Gel (G-BA 2023). Das Vorgehen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ist patientenindividuell unterschiedlich.

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Hyftor 2 mg/g Gel | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren | kontinuierlich (zweimal täglich) | 365 |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|--|--------------------------------------|--|
| | und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faciale Angiofibrome | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faciale Angiofibrome | patientenindividuell unterschiedlich | patientenindividuell unterschiedlich |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: g: Gramm; mg: Milligramm</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Hyftor 2 mg/g Gel | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose | 365 | Pro Behandlungsfläche von 50 cm ² : 0,125 g Gel oder 0,5 cm Gelstrang | 91,25 g Gel (= 365 × 2 × 0,125 g Gel) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--------------------------------------|---|
| | assoziierte faziale Angiofibrome | | (entspricht 0,25 mg Sirolimus) | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome | patientenindividuell unterschiedlich | patientenindividuell unterschiedlich | patientenindividuell unterschiedlich |
| Abkürzungen: cm: Zentimeter; g: Gramm; mg: Milligramm | | | | |

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

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten sind die Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen und die anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs des Arzneimittels wird jeweils eine therapeutisch angemessene und für die GKV kosteneffiziente Packung bzw. Packungskombination verwendet.

Zu bewertendes Arzneimittel: Hyftor 2 mg/g Gel

Hyftor 2 mg/g Gel wird gemäß Fachinformation zweimal täglich auf die betroffene Haut aufgetragen, wobei pro Gabe 0,125 g Gel (entspricht 0,5 cm Gelstrang mit 0,25 mg Sirolimus) pro 50 cm² Läsion verwendet wird (Plusultra pharma 2023). Bei 365 Behandlungstagen ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 91,25 g Gel pro 50 cm² Läsion pro Patient (= 365 Behandlungstage pro Jahr × 2 Behandlungen pro Tag × 0,125 g Gel pro Gabe). Bei der Behandlung ist die empfohlene maximale Tagesdosis zu beachten. Diese beträgt laut Fachinformation:

- Patienten im Alter von 6 – 11 Jahren sollten bis zu 600 mg Gel (1,2 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2 cm Gelstrang pro Tag.
- Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren sollten bis zu 800 mg Gel (1,6 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2,5 cm Gelstrang pro Tag.

Bei einer Packungsgröße von 10 g Gel werden 9,125 Packungen pro Jahr benötigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Das Vorgehen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ist patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht näher quantifiziert werden.

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|---|--|
| Sirolimus 2 mg/g Gel (Hyftor 2 mg/g Gel, Plusultra Pharma GmbH), PZN: 1880572 | 694,01 € (10 g, Gel, 1 Tube) | 627,21 [2,00 ^a ; 64,80 ^b] |
| a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b Abkürzungen: g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch | | |

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

Die Angaben in Tabelle 3-6 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Zur Darstellung der Einzeldosen wurden die kostengünstigsten Packungsgrößen mit der gewünschten Wirkstärke ausgewählt. Folgende

gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden – soweit zutreffend – zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (12 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 5 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, wenn der Abschlag nach Absatz 1 Satz 1 in einer Erstattungs-betragsvereinbarung nach § 130b abgelöst worden, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten können keine Kosten beziffert werden, diese sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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

zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Hyftor 2 mg/g Gel | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome | Keine zusätzlichen Leistungen | entfällt | entfällt |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome | Patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Abkürzungen: g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm | | | | |

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

Gemäß § 4 Abs. 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zVT bestehen (BMJ 2019). Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch erforderliche zusätzliche Leistungen anfallen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Gemäß Fachinformation von Hyftor 2 mg/g Gel fallen keine nach § 4 Abs. 8 AM-NutzenV zu berücksichtigenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (Plusultra pharma 2023).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich.

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

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

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| Nicht zutreffend | |
| Abkürzungen: GKV: Gesetzlich Krankenversicherung | |

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

Für Hyftor 2 mg/g Gel entfallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Plusultra pharma 2023).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten können keine Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beziffert werden.

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Hyftor 2 mg/g Gel | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome | Keine zusätzlichen Leistungen | 0 |

| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome | Patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Abkürzungen: g: Gramm; GKV: Gesetzlich Krankenversicherung; mg: Milligramm | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Hyftor 2 mg/g Gel | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome | <u>Pro Behandlungsfläche von 50 cm²:</u> 5.723,29 | 0 | 0 | <u>Pro Behandlungsfläche von 50 cm²:</u> 5.723,29 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von sechs Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome | Patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Abkürzungen: cm: Zentimeter; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm | | | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Hyftor 2 mg/g Gel ist angezeigt zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter (Plusultra pharma 2023).

Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung werden in den Leitlinien sowie der Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft entweder eine topische Therapie mit Sirolimus oder chirurgische und ablativ Therapien empfohlen (Amin et al. 2019; G-BA 2023; Northrup et al. 2021; Salido-Vallejo et al. 2014). Sofern es sich um eine behandlungsbedürftige Situation handelt, die Ausprägung der Angiofibrome aber keine operative Maßnahme erfordert, wird eine Therapie mit topischem Sirolimus (entsprechend Hyftor 2 mg/g Gel) empfohlen. Daneben steht nur beobachtendes Abwarten als Therapieoption zur Verfügung.

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei individueller Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit nicht angezeigt (Plusultra pharma 2023).

Zur Abschätzung der Rate an Therapieabbrüchen wurden die Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der klinischen Studie NPC-12G-2 (Langzeitbeobachtung) und einer Beobachtungsstudie herangezogen. In der Studie NPC-12G-2 lag der Anteil der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bei 2,1 % (Wataya-Kaneda et al. 2020) und bei 6 % in einer Beobachtungsstudie (Egami et al. 2023). Wesentliche Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen sind daher nicht zu erwarten.

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

Die in Abschnitt 3.3.5 hergeleiteten Jahrestherapiekosten von Hyftor 2 mg/g Gel beziehen sich auf die standardisierte Behandlungsfläche von 50 cm² aus der Fachinformation. Da keine Informationen zur durchschnittlichen Behandlungsfläche pro Patient vorliegen, können die Jahrestherapiekosten für einen Patienten mit abweichender Behandlungsfläche über oder unter dem errechneten Betrag liegen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen in der Zielpopulation beträgt wie in Kapitel 3.2.4 dargelegt, geschätzt 1.447 bis 4.981 Patienten. Eine seriöse und fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich; es wird nicht erwartet, dass alle Patienten in der Zielpopulation mit Hyftor 2 mg/g Gel behandelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch von Hyftor 2 mg/g Gel wurden der jeweiligen aktuell gültigen Fachinformation sowie der Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft entnommen (G-BA 2023; Plusultra pharma 2023).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amin S., Kingswood J. C., Bolton P. F., Elmslie F., Gale D. P., Harland C., Johnson S. R., Parker A., Sampson J. R., Smeaton M., Wright I. und O'Callaghan, F. J. 2019. *The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex*. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 112 (3), S. 171–182.
2. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2019. *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist: AM-NutzenV*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 17.07.2023.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-032*. Data on File.
5. 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., Józwiak 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.
6. Plusultra pharma 2023. *Fachinformation Hyftor 2mg/g Gel* Stand: 06/2023.
7. 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.
8. Wataya-Kaneda M., Nagai H., Ohno Y., Yokozeki H., Fujita Y., Niizeki H., Yoshida K., Ogai M., Yoshida Y., Asahina A., Fukai K., Tateishi C., Hamada I., Takahata T., Shimizu K., Shimasaki S. und Murota, Hiroyuki 2020. *Safety and Efficacy of the Sirolimus Gel for TSC Patients With Facial Skin Lesions in a Long-Term, Open-Label, Extension, Uncontrolled Clinical Trial*. *Dermatol Ther (Heidelb)* 10 (4), S. 635–650.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Fachinformation von Hyftor 2 mg/g Gel benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Plusultra pharma 2023):

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals.

Anforderungen an die Infrastruktur

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung

Dieses Arzneimittel sollte zweimal täglich (morgens und vor dem Schlafengehen) auf die betroffene Stelle aufgetragen werden. Die Anwendung sollte auf Hautbereiche mit Angiofibromen beschränkt werden.

Pro 50 cm² Läsion im Gesicht sollte eine Dosis von 125 mg Gel (oder 0,5 cm Gel, entsprechend 0,25 mg Sirolimus) angewendet werden.

Die empfohlene maximale Tagesdosis im Gesicht beträgt:

- Patienten im Alter von 6-11 Jahren sollten bis zu 600 mg Gel (1,2 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2 cm Gelstrang pro Tag.
- Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren sollten bis zu 800 mg Gel (1,6 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2,5 cm Gelstrang pro Tag.

Die Dosis sollte in zwei Anwendungen gleicher Menge geteilt werden.

Versäumte Dosis

Wurde die erste Dosis am Morgen versäumt, sollte die Anwendung sofort nach Feststellung des Versäumnisses nachgeholt werden, sofern dies vor dem Abendessen desselben Tages geschieht. Ansonsten sollte an diesem Tag nur die abendliche Anwendung erfolgen. Wenn die abendliche Anwendung versäumt wurde, sollte diese nicht zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. In dieser Patientenpopulation ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, da die systemische Exposition gegenüber Sirolimus bei Personen, die Hyftor anwenden, gering ist.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine formalen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. In dieser Patientenpopulation ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, da die systemische Exposition gegenüber Sirolimus bei Personen, die Hyftor anwenden, gering ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren gleich (bis zu einer Gesamtdosis von 800 mg Gel pro Tag).

Die maximale Dosis für Patienten in einem Alter von 6-11 Jahren beträgt insgesamt 600 mg Gel pro Tag.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Hyftor bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung auf der Haut.

Die Anwendung sollte auf Bereiche mit Angiofibromen im Gesicht beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Eine dünne Schicht des Gels sollte auf die betroffene Haut aufgetragen und leicht eingerieben werden.

Die Applikationsstelle sollte nicht abgedeckt werden.

Das Gel sollte nicht um die Augen und auf den Augenlidern angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4.).

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

Vor und nach der Anwendung des Gels sollten die Hände sorgfältig gewaschen werden, um sicherzustellen, dass kein Gel auf den Händen verbleibt, das versehentlich verschluckt werden oder eine Exposition gegenüber Sirolimus an einem anderen Körperteil oder bei anderen Personen auslösen könnte.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunsupprimierte Patienten

Obwohl die systemische Exposition nach einer topischen Behandlung mit Hyftor viel geringer ist als nach einer systemischen Behandlung mit Sirolimus, sollte das Gel bei immungeschwächten Erwachsenen und Kindern als Vorsichtsmaßnahme nicht angewendet werden.

Schleimhäute und geschädigte Haut

Hyftor sollte nicht auf Wunden, gereizter Haut oder Haut mit klinisch gesicherter Infektionserkrankung sowie bei Patienten mit bekannten Störungen der Hautbarrierefunktion angewendet werden.

Der Kontakt mit Augen oder Schleimhäuten (Mund, Nase) ist zu vermeiden. Daher sollte das Gel nicht um die Augen und auf den Augenlidern angewendet werden.

Photosensibilität

Bei Patienten, die mit Hyftor behandelt wurden, wurden Photosensibilitätsreaktionen beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3). Daher sollten die Patienten während der Behandlung natürliches oder künstliches Sonnenlicht meiden. Die Ärzte sollten die Patienten über geeignete Sonnenschutzmethoden beraten, wie die Minimierung der Aufenthaltsdauer in der Sonne, die Verwendung eines Sonnenschutzmittels und das Bedecken der Haut mit geeigneter Kleidung und/oder Kopfbedeckung.

Hautkrebs

Hautkrebs wurde nach Langzeitbehandlung mit oral verabreichtem Sirolimus in präklinischen Studien (siehe Abschnitt 5.3) und bei Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie erhielten, beobachtet. Auch wenn die systemische Exposition während der Behandlung mit Sirolimus-Gel viel geringer ist als die bei systemisch verabreichtem Sirolimus, sollten die Patienten während der Therapie die Exposition gegenüber natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht minimieren oder gänzlich vermeiden, indem sie die gleichen wie oben beschriebenen Maßnahmen zur Vermeidung einer Photosensibilität ergreifen.

Lymphoproliferative Erkrankungen

Bei Patienten wurden über lymphoproliferative Erkrankungen als Folge der chronischen systemischen Einnahme von Immunsuppressiva berichtet.

Schwere Leberfunktionsstörung

Sirolimus wird in der Leber verstoffwechselt; die Konzentrationen im Blut sind nach topischer Anwendung gering. Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die Behandlung abgebrochen werden, wenn mögliche systemische Nebenwirkungen beobachtet werden.

Hyperlipidämie

Erhöhte Serumspiegel von Cholesterin oder Triglyceriden wurden während der Behandlung mit Sirolimus, insbesondere nach oraler Gabe, beobachtet. Bei Patienten mit nachgewiesener Hyperlipidämie sollten die Blutfettwerte während der Behandlung mit Sirolimus-Gel regelmäßig kontrolliert werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 458 mg Ethanol pro Gramm. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Sirolimus wird weitgehend durch das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des Multidrug-Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Sirolimus in vitro die mikrosomalen Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 der menschlichen Leber hemmt. Angesichts der geringen systemischen Exposition nach topischer Verabreichung ist nicht zu erwarten, dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftreten; bei Patienten, die entsprechende Begleitmedikamente einnehmen, sollte Hyftor allerdings mit Vorsicht angewendet werden. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind zu überwachen, und im Falle eines Auftretens sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Mit Ausnahme von Sonnenschutzmitteln sollten während der Behandlung keine anderen topischen Behandlungen auf den Läsionen im Gesicht angewendet werden.

Impfung

Während der Behandlung mit Hyftor kann eine Impfung weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung vermieden werden.

Orale Kontrazeptiva

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Hyftor und oralen Kontrazeptiva durchgeführt. Aufgrund der geringen systemischen Exposition gegenüber Sirolimus während der topischen Behandlung mit Hyftor ist das Auftreten pharmakokinetischer Wechselwirkungen unwahrscheinlich. Die Möglichkeit von Veränderungen in der Pharmakokinetik, die die Wirksamkeit des oralen Kontrazeptivums während einer Langzeitbehandlung mit Hyftor beeinträchtigen könnten, kann aber nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte den Patientinnen geraten werden, während der Behandlung nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hyftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach systemischer Anwendung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Hyftor sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Sirolimus.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten von Ratten zeigten, dass systemisch angewendetes Sirolimus in die Milch übergeht. Es ist nicht bekannt ob Sirolimus in die Muttermilch übergeht, obgleich klinische Daten gezeigt haben, dass die systemische Exposition nach der Anwendung von Hyftor gering ist.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Hyftor verzichtet werden soll / die Behandlung mit Hyftor zu

unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei einigen Patienten, die eine systemische Behandlung mit Sirolimus erhalten haben, sind Beeinträchtigungen der Spermienparameter beobachtet worden. Diese Wirkungen waren in den meisten Fällen nach Absetzen der systemischen Sirolimus-Behandlung reversibel.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hyftor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Hyftor 2 mg/g Gel unterliegt der Verschreibungspflicht (EMA 2023b).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Es wurde kein Annex IV des EPAR erstellt (EMA 2023b).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan zu Hyftor 2 mg/g Gel enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung Hyftor 2 mg/g Gel identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im EPAR veröffentlicht (EMA 2023a).

Tabelle 3-F gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-F: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

| Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken | |
|--|--------------|
| Wichtige identifizierte Risiken | Keine |
| Wichtige potenzielle Risiken | Bösartigkeit |
| Wichtige fehlende Informationen | Keine |

Es gibt keine laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovilanz-Aktivitäten für Hyftor 2 mg/g Gel.

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind Tabelle 3-G aufgeführt.

Tabelle 3-G: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Pharmakovigilanz und Risikominimierung im Zusammenhang mit den Sicherheitsbedenken

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovilanzaktivitäten |
|----------------------------|---|----------------------------------|
| Bösartigkeit | Routinemäßige Risikokommunikation: Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer | Keine |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanzaktivitäten |
|---------------------|---|-----------------------------|
| | Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos: Ärzte sollten ihre Patienten über geeignete Sonnenschutzmethoden beraten, wie z. B. die Minimierung der Aufenthaltsdauer in der Sonne, die Verwendung eines Sonnenschutzmittels und das Bedecken der Haut mit geeigneter Kleidung und / oder Kopfbedeckung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) | |

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 und Abschnitt 3.4.2 (Informationen zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen) wurden der Fachinformation von Hyftor 2 mg/g Gel entnommen (Plusultra pharma 2023). Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Abschnitt 3.4.3) und die Angaben in Abschnitt 3.4.4 entstammen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EMA 2023b) bzw. dem EPAR (EMA 2023a).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2023a. *Assessment report Hyftor: International non-proprietary name: sirolimus. Procedure No. EMEA/H/C/005896/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report_.pdf, abgerufen am: 14.07.2023.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Hyftor 2 mg/g Gel: Stand: 06/2023*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyftor-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 17.07.2023.
3. Plusultra pharma 2023. *Fachinformation Hyftor 2mg/g Gel* Stand: 06/2023.

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

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

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

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

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|-------------------------------------|--|--|
| 1. | Überwachung | „Falls sich kein Behandlungseffekt zeigt, sollte die Anwendung von Hyftor nach 12 Wochen abgebrochen werden.“ (S. 3, 4.2 Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung) | Ja |
| 2. | Untersuchung | „Obwohl die systemische Exposition nach einer topischen Behandlung mit Hyftor viel geringer ist als nach einer systemischen Behandlung mit Sirolimus, sollte das Gel bei immungeschwächten Erwachsenen und Kindern als Vorsichtsmaßnahme nicht angewendet werden.“ (S. 3, 4.4 Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) | Ja |
| 3. | Untersuchung | „Hyftor sollte nicht auf Wunden, gereizter Haut oder Haut mit klinisch gesicherter Infektionserkrankung sowie bei Patienten mit bekannten Störungen der Hautbarrierefunktion angewendet werden.“ (S. 4, 4.4 Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) | Ja |
| 4. | Beratung | „[...] Die Ärzte sollten die Patienten über geeignete Sonnenschutzmethoden beraten, wie die Minimierung der Aufenthaltsdauer in der Sonne, die Verwendung eines Sonnenschutzmittels und das Bedecken der Haut mit geeigneter Kleidung und/oder Kopfbedeckung.“ (S. 4, 4.4 Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) | Ja |
| 5. | Überwachung | „[...] Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die Behandlung abgebrochen werden, wenn mögliche systemische Nebenwirkungen beobachtet werden.“ (S. 4, 4.4 Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) | Ja |
| 6. | Überwachung | „[...] Bei Patienten mit nachgewiesener Hyperlipidämie sollten die Blutfettwerte während der Behandlung mit Sirolimus-Gel regelmäßig kontrolliert werden.“ | Ja |

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| | | (S. 4, 4.4 Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) | |
| 7. | Überwachung | „[...] bei Patienten, die entsprechende Begleitmedikamente einnehmen, sollte Hyftor allerdings mit Vorsicht angewendet werden. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind zu überwachen, und im Falle eines Auftretens sollte die Behandlung unterbrochen werden.“ (S. 5, 4.5 Abschnitt Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) | Ja |
| 8. | Beratung | „[...] Aus diesem Grund sollte den Patientinnen geraten werden, während der Behandlung nicht hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden. (S. 5, 4.5 Abschnitt Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) | Ja |
| 9. | Behandlung | „[...] Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Hyftor verzichtet werden soll / die Behandlung mit Hyftor zu unterbrechen ist. [...]“ (S. 5, 4.6 Abschnitt Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) | Ja |
| Abkürzungen: Nr.: Nummer; S.: Seite | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand Juni 2023 (Plusultra pharma 2023).

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

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

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

Es wurde die EBM-Version (2023/3. Quartal, Stand 30.06.2023) herangezogen (KBV 2023).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2023*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2023.pdf, abgerufen am: 18.07.2023.
2. Plusultra pharma 2023. *Fachinformation Hyftor 2mg/g Gel* Stand: 06/2023.