

# Sirolimus (Faziales Angiofibrom bei tuberöser Sklerose)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: G23-28

Version: 1.0

Stand: 19.12.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1692

DOI: 10.60584/G23-28

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Sirolimus (Faziales Angiofibrom bei tuberöser Sklerose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

13.10.2023

## Interne Projektnummer

G23-28

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/G23-28>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sirolimus (Faziales Angiofibrom bei tuberöser Sklerose); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/G23-28>.

### **Schlagwörter**

Sirolimus, Angiofibrom, Tuberöse Sklerose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Sirolimus, Angiofibroma, Tuberous Sclerosis, Health Care Costs, Epidemiology

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Alexander Nast, Charité Universitätsmedizin Berlin, Hautklinik

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Nadia Abu Rajab
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Anwendungsgebiet.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	6
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	7
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	8
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....</b>	<b>8</b>
3.2.1 Behandlungsdauer.....	8
3.2.2 Verbrauch .....	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten .....	9
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	10
3.2.7 Versorgungsanteile.....	11
<b>4 Literatur .....</b>	<b>12</b>
<b>Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>14</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	10

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M2Q	mindestens 2 Quartale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
TOSCA	TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

## 1 Hintergrund

### 1.1 Anwendungsgebiet

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

### 1.2 Verlauf des Projekts

Sirolimus ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V beauftragt, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.08.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden



der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der fazialen Angiofibrome bei tuberöser Sklerose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation. Demnach wird Sirolimus angewendet zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter [2].

##### 3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

###### 3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personen bzw. Patientenzahl)
Ausgangsbasis	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2023	–	84 432 670
1	Prävalenz der tuberösen Sklerose	3,4–7,9 pro 100 000	2871–6670
2	Patientinnen und Patienten mit fazialen Angiofibromen	57,3 %–84,9 %	1645–5663
3	GKV-Anteil	88,33 %	1453–5002

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

###### Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2023

Der pU stützt sich als Ausgangsbasis auf die Angaben zum Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.03.2023. Demnach beträgt die Gesamtbevölkerung in Deutschland 84 432 670 Einwohner [3].

###### Schritt 1: Prävalenz der tuberösen Sklerose

Der pU ermittelt zunächst die Prävalenz der tuberösen Sklerose und gibt hierfür eine Spanne von 3,4 bis 7,9 pro 100 000 Personen an [4,5].

Die untere Grenze der Prävalenzspanne entnimmt der pU einer Routinedatenanalyse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) [4] auf Basis von Daten aller GKV-Versicherten, die im Beobachtungszeitraum (Jahre 2008 bis 2011) mindestens 1-mal eine ambulante vertragsärztliche Versorgung (gemäß § 295 SGB V) beansprucht haben. Für das Erkrankungsbild der tuberösen Sklerose wurden jene Versicherte als prävalent erfasst, die innerhalb 1 Jahres in mindestens 2 Quartalen (M2Q-Kriterium) eine als gesichert gekennzeichnete Diagnose über den Code Q85.1 (Tuberöse [Hirn-]Sklerose) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) erhalten haben. In dem Zeitraum von 2008 bis 2011 wurde eine gepoolte jährliche Patientenzahl von 2366,5 bzw. bezogen auf alle GKV-Versicherten eine durchschnittliche jährliche Prävalenz von 3,4 pro 100 000 Personen bestimmt.

Für die Obergrenze zieht der pU eine weitere Routinedatenanalyse auf Basis der Publikation von Strzelczyk et al. (2021) [5] heran. Als Datengrundlage für diese Routinedatenanalyse diente die Vilva-Datenbank, welche sich aus Krankenkassendaten von über 4 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland der Jahre 2007 und 2016 zusammensetzt. Diese deckt laut Publikation etwa 5 % aller GKV-Versicherten ab und sei repräsentativ für die deutsche Bevölkerung. Die Analyse griff jene Versicherte als an einer tuberösen Sklerose erkrankt auf, wenn bei ihnen die Codierung Q85.1 erfasst wurde. Für das Jahr 2016 wurden 100 Versicherte mit tuberöser Sklerose identifiziert, woraus die Autorengruppe eine Prävalenz von 7,9 pro 100 000 Personen bestimmte.

Durch Übertragung der Prävalenzraten auf die Ausgangsbasis ermittelt der pU eine Spanne von 2871 bis 6670 Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose.

## **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fazialen Angiofibromen**

Der pU zieht für die Abschätzung derjenigen Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen zum einen Daten aus dem Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)-Register [6] heran. Das TOSCA-Register ist ein multizentrisches internationales Krankheitsregister, in das Patientinnen und Patienten jeden Alters aus 31 Ländern ab August 2012 eingeschlossen wurden, bei denen in den vergangenen 12 Monaten eine tuberöse Sklerose neu diagnostiziert oder bei denen ein Arztbesuch aufgrund einer tuberösen Sklerose dokumentiert wurde. Zum Stichtag (30.09.2014) waren vollständige Baseline-Daten zu 2093 Patientinnen und Patienten verfügbar, wovon bei 57,3 % (n = 1199) faziale Angiofibrome dokumentiert wurden.

Zum anderen greift der pU auf eine Publikation von Zöllner et al. (2021) [7] zu Kosten bzw. Kostentreibern bei Erwachsenen mit tuberöser Sklerose zurück. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische deutsche Studie, in welche erwachsene Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose eingeschlossen wurden. Diese erhielten nach ihrer Einverständniserklärung

zwischen Februar und Juli 2019 einen Fragebogen in dem sie aus der Perspektive der letzten 3 Monate Fragen zum Krankheitsgeschehen beantworten sollten. Den insgesamt 192 Rückläufen zufolge wiesen 84,9 % (n = 163) der Patientinnen und Patienten Angiofibrome auf.

Der pU überträgt die Spanne von 57,3 % bis 84,9 % auf die Anzahl aus Schritt 1 und ermittelt 1645 bis 5663 Patientinnen und Patienten mit fazialen Angiofibromen.

### **Schritt 3: GKV-Anteil**

Der pU veranschlagt einen GKV-Anteil in Höhe von 88,33 % [8]. Übertragen auf die Spanne in Schritt 2 ermittelt der pU eine Anzahl von 1453 bis 5002 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte der Herleitung erläutert.

#### ***Zur Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2023***

Gemäß Fachinformation ist Sirolimus indiziert bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren [2]. Ein Ausschluss von Personen unter 6 Jahren erfolgte für die Ausgangsbasis nicht, woraus sich in Kombination mit den Prävalenzangaben aus Schritt 1 eine Überschätzung ergibt.

#### ***Zu Schritt 1: Prävalenz der tuberösen Sklerose***

In der Routinedatenanalyse des Zi, die der pU für die Untergrenze heranzieht [4], wurden in der Fallzählung auch Kinder unter 6 Jahren berücksichtigt. Dies führt zu einer Unsicherheit, da jene in einem Alter von < 6 Jahren nicht Bestandteil der Zielpopulation sind. Zum anderen wurden ausschließlich ambulante Fälle berücksichtigt, dies trägt zur Unsicherheit bei.

Auch in der Routinedatenanalyse von Strzelczyk et al. (2021) [5], die für die Obergrenze herangezogen wird, sind in der Prävalenzschätzung Kinder unter 6 Jahren enthalten, was zu einer Unschärfe führt. Gemäß der Publikation erfolgte eine Standardisierung auf die deutsche GKV-Population. Es ist jedoch unklar, anhand welcher Kriterien diese Adjustierung vorgenommen wurde. Somit ist die Repräsentativität der Datenbasis, welche 5 % der gesetzlich Versicherten abdeckt, für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewertbar und dadurch mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fazialen Angiofibromen***

Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 57,3 % ist für die Untergrenze unterschätzt. Zum einen ist der Publikation basierend auf dem TOSCA-Register zu entnehmen, dass rund 26,7 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei Einschluss unter 6 Jahre alt waren und

demnach nicht der Zielpopulation zuzuordnen ist. In diesem Zusammenhang weist eine Publikation von Henske et al. [9] darauf hin, dass der Anteilswert an fazialen Angiofibromen bei Patientinnen und Patienten von 0 bis 6 Jahren deutlich niedriger liegt. Hierdurch ist für die vorliegende Zielpopulation mit einem höheren Anteil zu rechnen. Weiterhin liegen für das TOSCA-Register – worauf der pU auch hinweist – Daten mit einem erweiterten Patientenpool (n = 2211) vor, aus dem ein höherer Anteil von 69,3 % (n = 1533) für Patientinnen und Patienten mit fazialen Angiofibromen gewonnen werden konnte [10].

In der vom pU zur Bestimmung der Obergrenze herangezogenen multizentrischen Studie von Zöllner et al. (2021) [7] werden hingegen ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Hierdurch bleiben Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren in der Anteilswertermittlung unberücksichtigt. Auch der pU weist darauf hin, dass aufgrund der geringen Teilnehmerzahl, die zudem aus einer Befragung resultiert, eine Abweichung vom tatsächlichen Anteilswert in der deutschen Gesamtpopulation möglich ist. In der Literatur wird vornehmlich ein Anteilswert von ca. 75 % für das Vorliegen von fazialen Angiofibromen berichtet [9,11,12].

### ***Gesamtbewertung***

Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der beschriebenen Unsicherheiten für die Untergrenze unterschätzt. Dies liegt maßgeblich in einem zu gering angesetzten Anteilswert für faziale Angiofibrome begründet. Die Obergrenze hingegen ist mit Unsicherheit behaftet.

#### **3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der tuberösen Sklerose in den nächsten 5 Jahren unverändert bleibt oder nur leicht ansteigt.

Der pU berechnet basierend auf der Routinedatenanalyse [4] für die Jahre 2008 bis 2011 eine mittlere jährliche Steigerungsrate für die Prävalenz von 1,92 %. Anschließend überträgt er diese auf die von ihm berechnete Prävalenzangabe für das Jahr 2023 (siehe Schritt 1 Abschnitt 3.1.2.1) und schreibt diese bis zum Jahr 2028 fort. Demnach ergibt sich eine Anzahl von 3157 bis 7335 Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose im Jahr 2028.

### 3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Sirolimus	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen	1453–5002	Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der beschriebenen Unsicherheiten für die Untergrenze unterschätzt. Dies liegt maßgeblich in einem zu gering angesetzten Anteilswert für faziale Angiofibrome begründet. Die Obergrenze hingegen ist mit Unsicherheit behaftet.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Sirolimus entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach wird Sirolimus 2-mal täglich aufgetragen. Der pU geht für Sirolimus von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

### 3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation von Sirolimus soll pro 50 cm<sup>2</sup> Läsion im Gesicht eine Dosis von 0,125 g Gel je Anwendung aufgetragen werden [2]. Bei einer Packungsgröße von 1 Tube mit 10 g Gel bestimmt der pU einen Verbrauch von 9,125 Tuben pro Jahr. Aus der Fachinformation ist unter Abschnitt 6.3 „Dauer der Haltbarkeit“ allerdings zu entnehmen, dass die Haltbarkeit nach dem 1. Öffnen 4 Wochen beträgt. Unter Berücksichtigung der Haltbarkeit und des hieraus resultierenden Verwurfs entsteht auf 1 Nachkommastelle gerundet ein Mindestverbrauch von 13,0 Tuben pro Jahr.

Ferner sind der Fachinformation von Sirolimus [2] maximale Tagesdosen für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (600 mg Gel pro Behandlungstag) und für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (800 mg Gel pro Behandlungstag) zu entnehmen. Diese werden vom pU zwar benannt, aber nicht für die Kostenberechnung veranschlagt. Bei Berechnung der maximalen Anzahl an Tuben auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 21,9 Tuben für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren bzw. 29,2 Tuben für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Die Angaben des pU entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2023.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Sirolimus Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 5723,57 €. Diese umfassen ausschließlich Arzneimittelkosten bei einer Dosierung von 0,125 g pro Anwendung pro Behandlungsfläche von 50 cm<sup>2</sup>. Unter Berücksichtigung eines Mindestverbrauchs von 13,0 Tuben pro Jahr (basierend auf der Dauer der Haltbarkeit nach dem 1. Öffnen, siehe Abschnitt 3.2.2) ergeben sich als Untergrenze Arzneimittelkosten in Höhe von 8154,12 € pro Jahr. Als Obergrenze ergeben sich bei einem maximalen Verbrauch von 21,9 bzw. 29,2 Tuben pro Jahr (basierend auf der maximal empfohlenen Tagesdosis, siehe Abschnitt 3.2.2) Arzneimittelkosten in Höhe von 13 736,56 € für Kinder von 6 bis 11 Jahren bzw. 18 315,41 € für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.



### 3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Sirolimus	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen	5723,57	0	0	5723,57	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen seiner Angabe nach die Kosten pro Behandlungsfläche von 50 cm <sup>2</sup> (9,125 Tuben pro Jahr) dar. Unter Berücksichtigung eines Mindestverbrauchs von 13,0 Tuben pro Jahr (basierend auf der Dauer der Haltbarkeit nach dem 1. Öffnen, siehe Abschnitt 3.2.2) ergeben sich insgesamt als Untergrenze Arzneimittelkosten in Höhe von 8154,12 € pro Jahr. Als Obergrenze ergeben sich bei einem maximalen Verbrauch von 21,9 bzw. 29,2 Tuben pro Jahr (basierend auf der maximal empfohlenen Tagesdosis, siehe Abschnitt 3.2.2) Arzneimittelkosten in Höhe von 13 736,56 € für Kinder von 6 bis 11 Jahren bzw. 18 315,41 € für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.
<p>a. Angabe des pU            GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

### **3.2.7 Versorgungsanteile**

Der pU beschreibt die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Sirolimus [2]. Mit einem Verweis unter anderem auf eine klinische Studie [13] geht der pU davon aus, dass keine wesentlichen Änderungen der Versorgungsanteile durch Therapieabbrüche zu erwarten sind.

Eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten sei laut pU derzeit nicht möglich. Der pU erwartet jedoch nicht, dass die gesamte Zielpopulation mit Sirolimus behandelt wird.

#### 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Plusultra pharma. Hyftor 2 mg/g Gel [online]. 2023 [Zugriff: 20.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
4. Schulz M, Wandrey M, Schulz M et al. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 20011 [online]. 2015. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert?tab=6&uid=63&cHash=8d6967ef833dd0875ed7e88550e09e91>.
5. Strzelczyk A, Rosenow F, Zöllner JP et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with tuberous sclerosis complex: A population-based study on German health insurance data. *Seizure* 2021; 91: 287-295. <https://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.027>.
6. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E et al. TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 2. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0553-5>.
7. Zöllner JP, Grau J, Rosenow F et al. 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 J Rare Dis* 2021; 16(1): 250. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01838-w>.
8. G. K. V. Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2023. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2023\\_q1/20230706\\_GKV\\_Kennzahlen\\_Booklet\\_Q1-2023\\_300dpi\\_barrierefrei.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2023_q1/20230706_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2023_300dpi_barrierefrei.pdf).
9. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC et al. Tuberous sclerosis complex. *Nature reviews Disease primers* 2016; 2(16035): 1-18. <https://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.35>.
10. Marques R, Belousova E, Benedik MP et al. Treatment Patterns and Use of Resources in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: Insights From the TOSCA Registry. *Front Neurol* 2019; 10(1144): 1-18. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.01144>.

11. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 linternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 243-254.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001>.
12. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123(2021): 50-66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>.
13. Wataya-Kaneda M, Nagai H, Ohno Y et al. 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)* 2020; 10(4): 635-650.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s13555-020-00387-7>.

## Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Nast, Alexander	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?