

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Sirolimus**

Dossierbewertung vom 2. Januar 2024

Datum des Amendments: 13. Februar 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Ergebnisse .....	6
4.1 Konsensfindung zum IFA .....	6
4.2 Charakterisierung der Studienpopulation gemäß IFA zu Baseline .....	6
4.3 Responderanalyse „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ (ergänzend dargestellt)....	7
5 Zusammenfassung.....	8
Referenzen .....	9

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation gemäß IFA zu Baseline; Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016) .....	6
Tabelle 2: Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA zu Woche 12 um $\geq 3$ Punkte (ergänzend dargestellt); Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016) .....	7

## **Abkürzungsverzeichnis**

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IEC	Unabhängiger Bewertungsausschuss (Independent Evaluation Committee)
IFA	Index for Facial Angiofibromas
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 01.10.2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Zulassungsstudie NPC-12G-1, die Langzeitstudie NPC-12G-2 und die Dosisescalationsstudie OSD-001-001 herangezogen. Für die Nutzenbewertung wurde aus der Studie OSD-001-001 lediglich die Kohorte mit der Dosierung von 0,2 % (entspricht 2 mg) berücksichtigt, die von der Zulassung umfasst ist.

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 05.02.2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden folgende vom pU nachgereichten Daten dargestellt und bewertet:

- Konsensfindung zum Index for Facial Angiofibromas (IFA)
- Charakterisierung der Studienpopulation mittels IFA zu Baseline
- Responderanalysen zum IFA für die pivotale Zulassungsstudie NPC-12G-1

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Sirolimus wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Nutzenbewertung zu Sirolimus [1]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23.01.2024 [2]
- Nachreichungen nach der mündlichen Anhörung des pU vom 08.02.2024 [3]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Konsensfindung zum IFA

Für die Datenanalyse wurde der Mittelwert der verfügbaren Punkte (IFA-Gesamtscore und IFA-Item-Scores) der drei Mitglieder des unabhängigen Bewertungskomitees (IEC) pro Person und Visite verwendet. Wenn ein oder zwei IEC-Mitglieder die Fotos für eine Person als nicht interpretierbar bewerteten, wurde der Mittelwert der Bewertungen der übrigen IEC-Mitglieder verwendet. Wenn alle drei IEC-Mitglieder die Fotos als nicht interpretierbar bewerteten, wurde die Bewertung für diese Person und diesen Besuch auf nicht interpretierbar gesetzt. Während der Bewertung wurden etwa 10 % zusätzlicher Duplikatfotos einbezogen, um die Variabilität zwischen den Bewertern zu beurteilen. Für die Endpunktanalyse wurde nur das erste IFA-Gesamtergebnis für die Duplikatfotos verwendet [3].

### 4.2 Charakterisierung der Studienpopulation gemäß IFA zu Baseline

Der IFA wurde entwickelt, um geringfügige Veränderungen und die Verbesserungfazialer Angiofibrome in einem numerischen Wert zu erfassen. Der IFA-Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 20 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf eine schwere Krankheitslast hinweisen.

*Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation gemäß IFA zu Baseline;  
Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)*

<b>Studie NPC-12G-1 Charakterisierung der Studienpopulation gemäß IFA zu Baseline</b>	<b>Sirolimus N = 30</b>	<b>Placebo N = 32</b>
<i>IFA-Gesamtscore (0–20 Punkte)<sup>1)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	12,1 (3,69) 12,2 (5,7; 20,0)	9,9 (3,43) 9,5 (5,0; 17,7)
<i>Erytheme (0–2 Punkte)<sup>2)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	1,1 (0,66) 1,0 (0,0; 2,0)	0,6 (0,46) 0,7 (0,0; 1,7)
<i>Röte der Angiofibrome (0–2 Punkte)<sup>2)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	1,4 (0,45) 1,3 (0,3; 2,0)	1,1 (0,48) 1,0 (0,3; 2,0)
<i>Ausmaß der roten Angiofibrome aller betroffenen Stellen (0–3 Punkte)<sup>3)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	2,4 (0,59) 2,3 (1,0; 3,0)	2,1 (0,64) 2,0 (1,0; 3,0)
<i>Durchmesser des größten Angiofibrom (0–3 Punkte)<sup>4)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	2,0 (0,59) 2,0 (1,0; 3,0)	1,9 (0,56) 2,0 (1,0; 3,0)
<i>Gesichtsfurche betroffen (0–1 Punkte)<sup>5)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	0,7 (0,40) 1,0 (0,0; 1,0)	0,5 (0,38) 0,5 (0,0; 1,0)
<i>Nase (0–3 Punkte)<sup>6)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	1,6 (0,63) 1,7 (0,3; 3,0)	1,3 (0,67) 1,2 (0,0; 3,0)
<i>Wangen (0–3 Punkte)<sup>6)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	1,8 (0,54) 1,8 (1,0; 3,0)	1,6 (0,60) 1,5 (0,7; 3,0)

<b>Studie NPC-12G-1</b> <b>Charakterisierung der Studienpopulation gemäß IFA zu Baseline</b>	<b>Sirolimus</b> <b>N = 30</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 32</b>
<i>Kinn (0–3 Punkte)<sup>6)</sup></i>		
MW (SD)	1,1 (0,90)	0,8 (0,74)
Median (min; max)	1,2 (0,0; 3,0)	0,7 (0,0; 2,7)

<sup>1)</sup> Der IFA-Gesamtscore ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 20 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf eine schwere Krankheitslast hinweisen. Es wurden nur die Hautstellen bewertet, auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde.

<sup>2)</sup> 0 = keine; 1 = leicht rot; 2 = stark rot

<sup>3)</sup> 0 = keine; 1 = einzelne Stellen; 2 = < 50 %; 3 = ≥ 50 %

<sup>4)</sup> 0 = keine; 1 = < 3 mm; 2 = 3–10 mm; 3 = ≥ 10 mm

<sup>5)</sup> 0 = nein; 1 = ja

<sup>6)</sup> 0 = keine; 1 = < 50 %; 2 ≥ 50 %; 3 = Cluster

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; IFA: Index for Facial Angiofibromas; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### 4.3 Responderanalyse „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ (ergänzend dargestellt)

In der Studie NPC-12G-1 erreichten 21 von 30 Personen (70,0 %) im Sirolimus-Behandlungsarm und 1 von 32 Personen (3,1 %) im Placebo-Behandlungsarm zu Woche 12 eine Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA um ≥ 3 Punkte gegenüber Studienbeginn zugunsten der Intervention (RR: 22,40 (95%-KI: [3,21; 156,39])); p = 0,0017).

*Tabelle 2: Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA zu Woche 12 um ≥ 3 Punkte (ergänzend dargestellt); Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)*

<b>Studie NPC-12G-1</b> <b>Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA zu Woche 12</b>	<b>Sirolimus</b> <b>N = 30</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 32</b>
<b>Verbesserung um ≥ 3 Punkte<sup>1)</sup></b>		
Anteil der Personen, n (%)	21 (70,0)	1 (3,1)
Relatives Risiko [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert	22,40 [3,21; 156,39]; 0,0017	

<sup>1)</sup> Der Gesamtwert ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 20 annehmen (höhere Werte = schwere Krankheitslast). 3 Punkte und mehr entsprechen demnach einer Responderschwelle von mind. 15 %.

<sup>2)</sup> Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; IFA: Index for Facial Angiofibromas; KI: Konfidenzintervall.

## 5 Zusammenfassung

Mit der Stellungnahme wurden von Seiten des pU Angaben zur Konsensfindung für den IFA, Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation mittels IFA zu Baseline und eine Responderanalyse zum IFA-Gesamtscore für die pivotale Zulassungsstudie NPC-12G-1 nachgereicht. Für die Responderanalyse (3 Punkte oder mehr, entspricht einer Responderschwelle von mindestens 15 %) zeigte sich eine signifikante Verbesserung der fazialen Angiofibrome zugunsten von Sirolimus. Der Endpunkt wird aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, jedoch aufgrund der klinischen Symptomatik ergänzend dargestellt. Die in der Nutzenbewertung adressierten Limitationen des IFA bleiben bestehen [1].

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Sirolimus [online]. Berlin (GER): G-BA; 2024. [Zugriff: 12.02.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7048/2023-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Sirolimus\\_D-973.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7048/2023-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sirolimus_D-973.pdf).
2. **Plusultra pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Sirolimus/Hyftor [unveröffentlicht]. 23.01.2024.
3. **Plusultra pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Sirolimus/Hyftor; Nachreichung nach mündlicher Anhörung [unveröffentlicht]. 08.02.2024.