

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Sirolimus (Faziale Angiofibrome bei tuberöser Sklerose,  $\geq 6$   
Jahre)

Vom 21. März 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels .....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sirolimus (Hyftor) gemäß Fachinformation ...	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

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

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

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

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

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

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Sirolimus nicht abgestellt.

---

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sirolimus (Hyftor) gemäß Fachinformation**

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sirolimus wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

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

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

Bei der Studie OSD-001-001 handelt es sich um eine monozentrische, stratifizierte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisescalationsstudie im Parallelgruppendedesign bei Kindern und Erwachsenen mit Angiofibromen in Zusammenhang mit TSC. Die Studie wurde ausschließlich an einem Studienzentrum in Japan durchgeführt. Die Studienteilnehmenden mussten eine gesicherte Diagnose einer tuberösen Sklerose (TSC) gemäß der Leitlinie der Japanischen Dermatologischen Vereinigung haben und bei Screening 3 oder mehr rötliche Angiofibrom-Papeln im Gesicht aufweisen. Zudem dürften die Patientinnen und Patienten entweder nicht für eine Lasertherapie oder eine Operation infragekommen oder diese Therapieoptionen nicht wünschen. In die Studie wurden insgesamt

36 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 8 Studienteilnehmende die fachinformationskonforme Dosierung von Sirolimus erhalten haben (12 Teilnehmende erhielten Placebo). Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 12 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß Prüfarzt bzw. Prüfarztin.

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

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

#### Mortalität

In keiner der Studien traten Todesfälle auf.

#### Morbidität

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

#### *Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome (ergänzend dargestellt)*

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

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

Die Beurteilung der Verbesserung der Angiofibrome erfolgt in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 auf der Basis von Fotografien. Die Fotografien jeder Läsion werden zusammen mit einer Farbskala mit einem Maßstabsbalken zu den geplanten Studienvisiten erfasst. Nach Möglichkeit sollen zu den jeweiligen Studienvisiten die Fotografien von der gleichen Person aufgenommen werden. Die Kamera als auch die Schulung im Umgang werden durch den Sponsor gestellt.

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

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

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

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

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

#### *Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA (Index for facial Angiofibromas)*

Der post hoc ausgewertete Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ ist in der Studie NPC-12G-1 definiert als eine Bewertung der Angiofibrome mittels „Index for Facial Angiofibromas“ (IFA). Die Begutachtung wird retrospektiv auf Basis von Fotografien (jeweils 3 pro Visite), die für den primären Endpunkt erstellt wurden, durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IEC) durchgeführt. Die Bewertung der Mitglieder (n = 3) erfolgte unabhängig voneinander und gegenüber der Therapie verblindet sowie ausschließlich für die Visiten zu Baseline und zu Woche 12 (randomisierte Zuteilung). Abschließend wurde ein IFA-Gesamtwert als Mittelwert der einzelnen IEC-Bewertungen erzeugt. Der IFA wurde entwickelt, um geringfügige Veränderungen und die Verbesserung von Gesichts-Angiofibromen in einem numerischen Wert zu erfassen. Beurteilt werden die Größe, die Rötung und das Ausmaß von Angiofibromen mit einem 20-Punkte-Scoring-System verteilt auf 8 Items. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 20 Punkte betragen, wobei höhere Werte auf eine schwere Krankheitslast hinweisen. Es wurden nur die Hautstellen bewertet, auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde.

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

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

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

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

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

### Lebensqualität

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

Bei DLQI ( $\geq 16$  Jahre) und CDLQI ( $< 16$  Jahre) handelt es sich um validierte Fragebögen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

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

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

In der ergänzend dargestellten Studie NPC-12G-2 zeigte sich in der Veränderung der des CDLQI-Gesamtscores zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline kein Unterschied. Auch beim DLQI

zeigte sich nur eine geringe Verbesserung des Gesamtscores von -0,5 Punkten. Davon unbenommen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine vergleichende Bewertung der Daten zur Lebensqualität in der Studie NPC-12G-2 nicht möglich.

### Nebenwirkungen

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

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

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

### Gesamtbewertung / Fazit

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

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

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

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

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

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



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

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

#### Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

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

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

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

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

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

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

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/hyftor-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/hyftor-epar-product-information_de.pdf)

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

## **2.4 Therapiekosten**

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

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

### Behandlungsdauer:

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

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

### Verbrauch:

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

Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die in der Fachinformation angegebene Dosismenge für Läsionsoberfläche von 50 cm<sup>2</sup> herangezogen. Für die Berechnung der oberen Kostenspanne wurde die in der Fachinformation angegebene maximale Tagesdosis (für die entsprechende Altersgruppe) herangezogen.

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

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

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sirolimus 2 mg/g	10 g GEL	694,04 €	2,00 €	37,80 €	654,24 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet

eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

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

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

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

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

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

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

## Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten

Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

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

#### Ausnahme von der Benennung

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

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

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2024 statt.

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

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

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

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



## Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken