

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, ≥ 6
Jahre)

Vom 21. März 2024

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

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

Sirolimus

Beschluss vom: 21. März 2024
In Kraft getreten am: 21. März 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Mai 2023):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Sirolimus:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

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

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 13. Februar 2024, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie NPC-12G-1 Endpunkt	Sirolimus N = 30			Placebo N = 32			Sirolimus vs. Placebo
	N ^a	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	N ^a	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	p-Wert ^g
Personen < 16 Jahre^h (CDLQI)							
CDLQI-Gesamtscore ⁱ (Veränderung zu Woche 12)	10	1,2 (1,55)	-0,4 (2,07)	10	0,8 (0,92)	0,1 (1,91)	0,639
Personen ≥ 16 Jahre^h (DLQI)							
DLQI-Gesamtscore ⁱ (Veränderung zu Woche 12)	16	2,1 (4,65)	-0,1 (3,43)	18	2,4 (3,16)	-0,9 (2,49)	0,076

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

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Sirolimus		Placebo		Sirolimus vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
UE					
Studie NPC-12G-1	30	27 (90,0)	32	22 (68,8)	-
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	7 (87,5)	12	7 (58,3)	-
Schwere UE					
Studie NPC-12G-1	30	0	32	0	-
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	1 (12,5)	12	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,34

Endpunkt Studie	Sirolimus		Placebo		Sirolimus vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Meta-Analyse ^o	38	1 (2,6)	44	0	4,33 [0,20; 94,83]; 0,35
SUE					
Studie NPC-12G-1	30	1 (3,3)	32	0	3,20 [0,14; 75,52]; 0,47
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	1 (12,5)	12	1 (8,3)	1,50 [0,11; 20,68]; 0,76
Meta-Analyse ^o	38	2 (5,3)	44	1 (2,3)	2,79 [0,25; 31,33]; 0,41
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
Studie NPC-12G-1	30	0	32	0	-
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	0	12	0	-
Meta-Analyse ^o	38	0	44	0	-
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Studie NPC-12G-1	Keine schweren UE aufgetreten				
Studie OSD-001-001 ⁿ	Keine signifikanten Unterschiede				
SUEs nach MedDRA (mit Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Studie NPC-12G-1	Keine signifikanten Unterschiede				
Studie OSD-001-001 ⁿ	Keine signifikanten Unterschiede				
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Symptome von Hautreizungen ^p					
Studie NPC-12G-1	30	24 (80,0)	32	15 (46,9)	1,71 [1,13; 2,57]; 0,01
Studie OSD-001-001 ⁿ	8	7 (87,5)	12	3 (25,0)	3,50 [1,27; 9,65]; 0,02

Studie NPC-12G-2^{l,q} (ergänzend dargestellt) Endpunkt	Sirolimus	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<i>Schwere UE</i>	94	6 (6,4)
<i>SUE</i>	94	9 (9,6)
<i>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</i>	94	2 (2,1)

a. Anzahl Personen in der Auswertung.
b. Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur.
c. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 20 annehmen (höhere Werte = schwere Krankheitslast). 3 Punkte und mehr entsprechen demnach einer Responderschwelle von min. 15%.
d. Die Verbesserung wird gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).
e. Im Dossier, Modul 4, wird vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc festgelegt, dass die Verbesserung zu Woche 12 gegenüber Studienbeginn beurteilt wird als das Erreichen eines Scores von 1,5 (verbessert) oder höher.
f. Angaben aus dem Dossier, Modul 4.
g. Wilcoxon-Rangsummentest
h. Alter zum Zeitpunkt der ersten Visite (Screening).
i. DLQI- und CLDQI-Gesamtscore (0–30 Punkte) berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte. Ein höherer Wert entspricht einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität.
j. Anzahl Personen mit Daten zu Baseline.
k. Anzahl Personen in der Auswertung zu Woche 52.
l. In die Studie wurden 4 Kinder zwischen 3 und 5 Jahren eingeschlossen, die gemäß Zulassung nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.
m. Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung.
n. Angabe aus dem Dossier, Modul 4. In den Studienunterlagen konnten keine Angaben identifiziert werden.
o. Annahme eines Modells mit festen Effekten. Die Mantel-Haenszel-Methode wurde ohne Kontinuitätskorrektur als Pooling-Methode angewendet.
p. AESI: Symptome einer Hautirritation (z.B. Erythem, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme etc.)
q. Auswertung erfolgt im SAS. Ergebnisse beziehen sich auf den medianen Erfassungszeitraum von 792 Tagen (min; max: 6; 951)

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

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

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

ca. 1 500 – 5 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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

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

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

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken