

**HYFTOR** 2mg/g Gel
sirolimus

Produktmonografie

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in dieser Monografie das generische Maskulin verwendet, das sich zugleich auf männliche und weibliche Personen bezieht.

Impressum

© Plusultra pharma GmbH, Düsseldorf

Autoren: Dr. Harald O. Borbe, Dr. Diana Radovan und Nora Lücknerath

Kontakt: Dr. Diana Radovan
Plusultra pharma GmbH
Regulatory und Medical Affairs
40549 Düsseldorf

Telefon: Medizinisch-wissenschaftliche Hotline
und Arzneimittelsicherheit +49 211 900 667 99

E-Mail: pup-general@plusultra-pharma.de

Website: <https://plusultra-pharma.de>

Die tuberöse Sklerose (tuberous sclerosis complex, TSC) ist eine genetische Multiorganerkrankung mit gehäufte Hautbeteiligung, die häufig im frühen Kindesalter auftritt. Zu den dermatologischen Manifestationen gehören faziale Angiofibrome, hypomelanotische Maculae, fibröse Stirnplaques, Shagreen-Flecken (shagreen patches) und ungleiche Fibrome. Die Internationale TSC-Konsensuskonferenz von 2012 hat Leitlinien für die standardisierte Erstuntersuchung und die Nachsorge zur Verfügung gestellt.

Hyftor® 2 mg/g Gel wurde bereits in Japan, den USA, China und Europa, einschließlich des Vereinigten Königreichs, zugelassen. Diese Produktmonografie fasst den aktuellen wissenschaftlichen und medizinischen Kenntnisstand zu Hyftor zusammen.

Mit Hyftor steht nun erstmals ein klinisch entwickeltes, zugelassenes, wirksames und verträgliches Produkt für die Behandlung von Angiofibromen im Gesicht im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose (TSC) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren zur Verfügung.

Die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten bestanden in chirurgischen / invasiven Methoden, die für viele betroffene Patienten ungeeignet sind, und in der Verwendung selbst hergestellter Sirolimus-Salben (in Apotheken und Krankenhäusern), die keine kontrollierte Zusammensetzung und Stabilität aufweisen.

Hautveränderungen (Angiofibrome im Gesicht) sind bei TSC häufig. Mutationen in den Genen TSC1, das für Hamartin (einen Zellwachstumshemmer) kodiert, und TSC2, das die Produktion von Tuberin (einem weiteren Zellwachstumshemmer) steuert, treten in seltenen Fällen auf. TSC wird dominant vererbt, tritt aber häufig als Neumutation auf. Patienten mit TSC haben Tumore oder andere Anomalien, die sich in verschiedenen Altersstufen und in verschiedenen Organen manifestieren: Gehirn, Herz, Augen, Nieren, Lunge und Haut.

Hautläsionen sind oft die ersten Anzeichen von TSC und stellen daher ein wesentliches Element der Frühdiagnose dar. Obwohl die Anzeichen von TSC auf der Haut nicht krebsartig sind, können sie für Menschen mit TSC ein großes Problem darstellen. Angiofibrome im Gesicht treten bei den meisten Menschen, die älter als 5 Jahre sind, vor allem an der Nase und den Wangen, aber auch an der Stirn, den Augenlidern oder am Kinn auf. Sie können die Lebensqualität, das Selbstwertgefühl und das soziale Miteinander der Patienten stark beeinträchtigen.

Hyftor® 2 mg/g Gel zur topischen Anwendung

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

Die wichtigsten Fakten zu Hyftor® 2 mg/g Gel (Sirolimus)

- Hyftor ist eine zugelassene pharmazeutische Zubereitung. Der Qualitätsstandard des Wirkstoffs und aller Hilfsstoffe entspricht den Normen des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur.).
- Hyftor enthält Sirolimus als definiertes Stereoisomer im festen Zustand.
- Hyftor zeigt eine verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die kontrollierte Formulierung.
- Hyftor hat eine bestätigte Wirksamkeit und Verträglichkeit bei pädiatrischen (≥ 6 Jahre) und erwachsenen Patienten in kontrollierten klinischen Studien gezeigt.
- In einer klinischen Dosisfindungsstudie wurden drei verschiedene Dosierungen getestet: Sirolimus 0,05 %, 0,1 % and 0,2 %. Die 0,2 % Dosis (Sirolimus 2mg/g Gel) wurde für die weitere klinische Entwicklung als am geeignetsten erachtet.
- In einer kontrollierten Phase-III-Studie wurden mit Hyftor (Sirolimus 2 mg/g Gel) statistisch signifikante Unterschiede gegenüber Placebo nach 12 Wochen nachgewiesen.
- In der 52-wöchigen Verlängerungsstudie der Phase-III-Studie wurden die Effekte gegenüber Placebo beibehalten.
- Zur Beschreibung der Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Arzneimittelinteraktionen von Sirolimus nach topischer Anwendung wurde eine Mischung aus eigenen klinischen Daten, Literaturdaten und Daten, die für orales Sirolimus erhoben wurden, verwendet.
- Hyftor zur Behandlung der tuberösen Sklerose erhielt Orphan Drug Status.

Vorwort	3
1 Einführung	6
1.1 Klinisches Bild und Diagnose	8
1.2 Management	9
2 Faziale Angiofibrome bei Tuberöser Sklerose	10
2.1 Definition	10
2.2 Diagnose	10
2.3 Behandlung	10
2.4 Ungedeckter medizinischer Bedarf (<i>"Unmet Medical Need"</i>)	12
2.4.1 Nachteile der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten	12
2.4.2 Wie kann Hyftor® den derzeitigen ungedeckten medizinischen Bedarf decken?	13
3 Hyftor® 2 mg/g Gel (Sirolimus): Pharmakologische Eigenschaften - Pharmakokinetik - Pharmakodynamik	14
3.1 Entdeckung	14
3.2 Chemische Eigenschaften	14
3.3 Pharmakotherapeutische Gruppe	15
3.4 Pharmazeutische Formulierung	15
3.5 Indikation (Anwendungsgebiet)	15
3.6 Wirkmechanismus	16
3.7 Zulassungsstatus	16
3.8 Posologie und Art der Verabreichung	17
3.8.1 Posologie	17
3.9 Stabilität und Lagerungsbedingungen	19
3.10 Präklinische Daten zur Toxikologie	20
3.10.1 Toxizität nach wiederholter Verabreichung und lokale Verträglichkeit	20
3.10.2 Mutagenität	21
3.10.3 Karzinogenität	21
3.10.4 Reproduktionstoxikologie	21
3.11 Pharmakokinetik	22
3.11.1 Resorption	22
3.11.2 Verteilung	22
3.11.3 Metabolismus (Biotransformation)	22
3.11.4 Ausscheidung	22
3.11.5 Spezielle Patientengruppen	23
3.12 Pharmakodynamische Eigenschaften	23

4	Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit	24
4.1	Klinische Wirksamkeit in klinischen Studien	25
4.1.1	NPC-12G-1	27
4.1.2	NPC-12G-2	30
4.1.3	OSD-001-001	33
4.2	Verträglichkeit	35
4.2.1	Unerwünschte Ereignisse (UEs).....	35
4.2.2	Nebenwirkungen	36
4.2.3	Verträglichkeit je nach Alter	37
4.3	Post-Marketing Daten	37
5	Pharmazeutische Eigenschaften	38
5.1	Chemische Eigenschaften.....	38
5.2	Pharmazeutische Klassifikation	38
5.3	Pharmazeutische Angaben	38
5.4	Stabilität und Lagerungshinweise	38
5.5	Kontraindikationen	38
5.6	Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.....	38
5.7	Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.....	40
5.7.1	Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	41
5.7.2	Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.....	41
6	Abkürzungen	42
7	Pflichtangaben.....	43
8	Literaturverzeichnis.....	44

1 Einführung

Der Tuberoöse Sklerose-Komplex (TSC oder Bourneville-Pringle-Syndrom) ist eine komplexe genetische Erkrankung, zu dessen Hauptsymptomen das faziale Angiofibrom (*Adenum sebaceum*; *Naevus Pringle*) gehört. TSC ist eine seltene Krankheit.

Insgesamt ist 1 von 10.000 Menschen in Europa von TSC betroffen (*Hyftor - Orphan Maintenance Assessment Report*). Ca. 80 bis 90 % der Patienten mit TSC haben auch ein assoziiertes faziales Angiofibrom (AF) (*Monaghan et al., 2022, Portocarrero et al., 2018*). In Deutschland haben 3,4 (*Schulz et al., 2015*) bis 7,9 (*Strzelczyk et al., 2021*) von 100.000 Menschen eine TSC-Diagnose.

Der Tuberoöse Sklerose-Komplex (TSC) ist ein seltener, autosomal-dominanter genetischer Defekt, der durch Mutationen in den Genen TSC1 (kodiert für Hamartin) und TSC2 (kodiert für Tuberin) verursacht wird, die an der Regulation des Zellwachstums beteiligt sind. Die Mutationen führen zu einer konstitutiven Aktivierung des mTOR-Signalwegs (*mammalian target of rapamycin*), was zu einer abnormen Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen führt (*Hodges et al., 2001*). Dies führt zum Auftreten gutartiger Tumore, so genannte Hamartome, in verschiedenen Geweben und Organen wie Gehirn, Augen, Herz, Nieren, Lunge und Haut (*Crino et al., 2006*).

Angiofibrome im Gesicht zeigen sich als kleine Beulen aus Blutgefäßen und fibrösem Gewebe, die sich zentral im Gesicht, d. h. auf der Nase und den Wangen, befinden (*NORD 2020; Mayo Clinic; NINDS 2023*). Wenn diese Läsionen groß werden, können sie Schwierigkeiten beim Atmen, Essen, Sprechen oder Sehen verursachen. Außerdem können die Läsionen wiederkehrende Blutungen und Infektionen verursachen. Mögliche Folgen sind Narbenbildung und Entstellung (*Amin et al., 2017*). Obwohl Angiofibrome im Gesicht gutartig sind, können sie negative psychologische Auswirkungen auf Patienten und Betreuer haben, wie z. B. emotionale Belastung und soziale Isolation (*Abbildung 1*).

<p>Seltene genetische Erkrankung: Gekennzeichnet durch das Wachstum zahlreicher gutartiger Tumoren (Knollen) in vielen Teilen des Körpers. Betrifft häufig Herz, Lunge und Haut. Epilepsie und neurologische Aspekte spielen eine wichtige Rolle.</p>	<p>Symptome: Knollen auf der Haut verursachen Angiofibrome - Kleine faziale Beulen, die aus Blutgefäßen und faserigem Gewebe bestehen - Ansammlungen rosafarbener, roter oder brauner Läsionen: meist zentral im Gesicht konzentriert, insbesondere auf Nase und Wangen</p>	<p>Ursache: Mutationen im TSC1- und/oder TSC2-Gen, die an der Regulation des Zellwachstums beteiligt sind</p>	<p>QoL Auswirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unterschiede im Schweregrad zwischen Patienten - Läsionen können wiederkehrende Blutungen, Irritationen und Infektionen verursachen, die schließlich zu Narbenbildung und optischen Entstellungen im Gesicht führen können - Läsionen können so groß werden, dass sie die Sicht oder die Atmung durch die Nase verhindern
<p>Sirolimus ist ein Immunsuppressivum, welches das mTOR (<i>mechanistic target of Rapamycin</i>) Protein Rapamycin inhibiert. Dieses ist in der Zellproliferation involviert und führt zum Wachstum von Angiofibromen</p>	<p>Geschätzt 5,6 in 100.000 Menschen haben TSC, wovon 70-80 % faziale Angiofibrome haben</p> <p>~ 25 % der Patienten erben die Krankheit von >1 Elternteil</p> 		

Abbildung 1: TSC- und AF-Krankheitscharakteristika

Abkürzungen: QoL = Lebensqualität (Quality of Life); mTOR = Mammalian Target of Rapamycin; TSC1-Gen = kodiert für Hamartin; TSC2-Gen = kodiert für Tuberin; TSC = tuberöse Sklerosekomplex (Tuberous Sclerosis Complex)

Bis zur Zulassung von Hyftor® 2 mg/g Gel gab es keine zugelassene medikamentöse Behandlung für die Behandlung von AF im Gesicht im Zusammenhang mit TSC. Es liegen Berichte über den Off-label-Einsatz von selbst hergestellten Sirolimus-Präparaten vor. Andere Behandlungen wie Laser- und Kryotherapie haben mehrere Nachteile: Sie sind invasiv, schmerzhaft und können erfolglos sein; sie verhindern nicht das Wiederauftreten von Läsionen, so dass unter Umständen mehrere Behandlungen erforderlich sind; sie sind für Kinder und Patienten mit starken Lernbehinderungen nicht geeignet. Hyftor deckt daher einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf in dieser Patientengruppe.

Patienten, die von einer mit TSC assoziierten fazialen Angiofibrose (*Adenum sebaceum*) betroffen sind, erleben negative Auswirkungen dieser Hautveränderungen auf ihre alltäglichen Aktivitäten sowie ihre allgemeine Lebensqualität, insbesondere wenn sie mit schweren Angiofibromen leben. Dies wurde in einer Umfrage zur Lebensqualität festgestellt, die bei mit topischem Sirolimus behandelten Patienten und ihren Betreuern durchgeführt wurde (Monaghan et al., 2022).

Zu den aktuellen Interventionen bei AF im Gesicht im Zusammenhang mit TSC siehe [Abbildung 3](#) und [Abbildung 4](#).

1.1 Klinisches Bild und Diagnose

Die ersten Anzeichen und Symptome von TSC treten in der Regel kurz nach der Geburt auf. Die Anzeichen, Symptome und der Schweregrad von TSC sind von Patient zu Patient sehr unterschiedlich, was zum Teil auf die Frage zurückzuführen ist, welche Organsysteme in welchem Ausmaß betroffen sind - von symptomlosen Patienten bis hin zu Patienten, bei denen Hamartome zu Organobstruktionen und Blutungen führen und die Organfunktion beeinträchtigen. Fast alle Patienten mit TSC entwickeln Hautanomalien, darunter faziale Angiofibrome hypomelanotische Makulae, fibröse Plaques und Ungula-Fibrome (Northrup et al., 2013).

Faziale Angiofibrome (AFs) treten in Form von kleinen Papeln oder roten Flecken vor allem im Gesicht auf, oft in Form eines Schmetterlingsmusters, und können erstmals bei Patienten im Alter von 3 bis 5 Jahren auftreten. Unbehandelt nehmen die Läsionen im Laufe der Zeit und während der Pubertät an Größe und Anzahl zu. Im Erwachsenenalter sind die Läsionen in der Regel stabil oder wachsen langsamer. AFs im Gesicht beeinträchtigen nicht die physiologischen Funktionen. Es wurden jedoch Fallstudien über Patienten mit schwerwiegenden Entstellungen und Beeinträchtigungen der physiologischen Funktionen Atmen, Essen, Sprechen oder Sehen berichtet. Obwohl AFs im Gesicht gutartig sind, können sie also erhebliche psychologische Auswirkungen auf die Patienten haben, die zu emotionalem Stress und sozialer Isolation/Marginalisierung sowie bei einigen Patienten auch zu physiologischen Beeinträchtigungen führen (Monaghan et al., 2022).

Im Jahr 2012 entwickelte die Internationale Konsensuskonferenz zum Tuberöse Sklerose-Komplex (Northrup et al., 2013) überarbeitete Diagnosekriterien für TSC, die 11 Haupt- und 6 Nebenmerkmale umfassen (Ebrahimi-Fakhari et al., 2017). Zu den in diesen Kriterien beschriebenen dermatologischen Merkmalen gehören AFs, fibröse kephale Plaques, hypopigmentierte Makulae und Ungualfibrome (Hauptmerkmale) und Confetti-Hautläsionen (Nebenmerkmale). Hypopigmentierte Makulae treten bei der Geburt auf, während AF im Gesicht, faserige Plaques am Schädel und zottelige Flecken bereits in der frühen Kindheit beobachtet werden. Unguale Fibrome manifestieren sich im Jugend- oder Erwachsenenalter (Portocarrero et al., 2018).

1.2 Management

Die direkte Beteiligung des mTOR-Signalwegs an der TSC-Pathogenese hat den Einsatz von mTOR-Inhibitoren zur Linderung von Haut- und systemischen Manifestationen veranlasst. Abgesehen vom Einsatz von mTOR-Inhibitoren sind die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten jedoch invasiv und schmerzhaft und umfassen Dermabrasion, Lasertherapie, Exzision von Läsionen, Radiofrequenzablation und Elektrokoagulation.

Diese Verfahren können gute Ergebnisse erzielen, insbesondere bei schweren AFs im Gesicht, bergen aber auch das Risiko von Komplikationen durch die Vollnarkose sowie von hypertrophen Narben, Pigmentstörungen und postoperativen Infektionen. Nach Beendigung der Behandlung kommt es häufig zu einem Wiederauftreten der AFs. Topisches Sirolimus wurde zur Behandlung von Angiofibromen eingesetzt, nachdem schon früh über Verbesserungen der Hautveränderungen als "Nebenwirkung" der oralen Sirolimus-Behandlung berichtet wurde.

Da in Europa und Nordamerika bisher keine zugelassenen topischen Sirolimus-Präparate verfügbar waren, wurden im Allgemeinen Präparate unterschiedlicher Zusammensetzung entwickelt, indem handelsübliche Sirolimus-Tabletten (Rapamune) zerkleinert und gesiebt wurden, später auch durch Verwendung von Sirolimus in Pulverform (Ebrahimi-Fakhari et al., 2017 und Salido-Vallejo et al., 2014a).

2 Faziale Angiofibrome bei Tuberöser Sklerose

2.1 Definition

Die Haut ist eines der am stärksten betroffenen Organe bei TSC. Angiofibrome treten bei fast 80% der Patienten mit TSC auf. Diese gutartigen Tumore stellen für die Patienten eine große psychosoziale Belastung dar (Monaghan et al., 2022).

Angiofibrome im Gesicht zeigen sich als kleine Beulen aus Blutgefäßen und fibrösem Gewebe, die zentral im Gesicht in einem symmetrischen Schmetterlingsmuster, auf der Nase und auf den Wangen auftreten. Wenn die Krankheit unbehandelt bleibt, verschlimmern sich die Angiofibrome im Gesicht mit der Zeit. In der Frühphase zeigen sich Angiofibrome im Gesicht oft als rot gefärbte Erweiterung von Blutgefäßen (Tuberous Sclerosis Signs and Symptoms, 2020).

Wenn solche Läsionen größer werden, können sie Probleme beim Atmen, Essen, Sprechen oder Sehen verursachen. Außerdem können sie wiederkehrende Blutungen und Infektionen verursachen, die zu Narbenbildung und Entstellung führen (Amin et al., 2017). Obwohl Angiofibrome im Gesicht gutartig sind (kein Krebs), können sie negative psychologische Auswirkungen auf die Patienten und/oder ihre Betreuer haben, z. B. emotionale Belastung und soziale Isolation (Crall et al., 2016).

2.2 Diagnose

Das Angiofibrom im Gesicht selbst wird durch eine klinische Untersuchung, die Anamnese des Patienten und eine Hautbiopsie diagnostiziert. Bei der klinischen Untersuchung werden das Aussehen und die Beschaffenheit der Beulen im Gesicht überprüft. Angiofibrome sehen aus wie kleine (< 5 mm im Durchmesser), feste, fleischfarbene, kuppelförmige Papeln auf der Gesichtsoberfläche, die manchmal auch kleine Blutgefäße aufweisen. Unter dem Mikroskop zeigen Angiofibrom-Proben von Patienten einzigartige Gewebemuster, die die Diagnose sichern (Tuberous Sclerosis Signs and Symptoms).

Patienten, bei denen ein Angiofibrom diagnostiziert wird, werden auch auf TSC untersucht, da diese beiden Erkrankungen in der Regel gleichzeitig auftreten.

2.3 Behandlung

Die direkte Beteiligung des mTOR-Signalwegs an der Pathogenese der TSC hat den Einsatz von mTOR-Inhibitoren zur Linderung von Haut- und systemischen Manifestationen veranlasst. Abgesehen vom Einsatz von mTOR-Inhibitoren bei TSC sind die bestehenden Behandlungsoptionen jedoch invasiv und schmerzhaft und umfassen Dermabrasion, Lasertherapie, Exzision von Läsionen, Radiofrequenzablation und Elektrokoagulation (Luo et al., 2022).

Diese Verfahren können gute Ergebnisse erzielen, insbesondere bei schweren AF im Gesicht, bergen aber auch das Risiko von Komplikationen durch Vollnarkose sowie hypertrophe Narben, Pigmentstörungen und postoperative Infektionen. Nach Beendigung der Behandlung kommt es häufig zu einem Wiederauftreten fazialer Angiofibrome. Topisches Sirolimus wurde zur Behandlung von Angiofibromen eingesetzt, nachdem schon früh über Verbesserungen der Angiofibrome als "Nebenwirkung" der oralen Sirolimus-Behandlung berichtet wurde (Hofbauer et al., 2008).

Siehe [Abbildung 2](#) für zugelassene Behandlungen und [Abbildung 3](#) für weitere Informationen auf der Grundlage der 2021 aktualisierten internationalen Diagnosekriterien für den Tuberöse Sklerose-Komplex und der Empfehlungen für Überwachung und Management (Northrup et al., 2021). Da in Europa (EU/EWR und UK) bislang keine kommerzialisierten topischen Sirolimus-Präparate verfügbar sind, wurden Präparate unterschiedlicher Zusammensetzung in der Regel durch Zerkleinern und Sieben von kommerziell erhältlichen Sirolimus-Tabletten, die für andere Indikationen zugelassen sind „off-label“ entwickelt, später auch unter Verwendung von Sirolimus

in Pulverform (Amin et al., 2017; Lee et al., 2018; Salido-Vallejo et al., 2014b). „Keine kommerzialisierten Präparate“ heißt in diesem Zusammenhang, dass keine kontrollierten klinischen Studien mit definierten Wirkstoffgehalt durchgeführt wurden. Hyftor ist damit die erste kontrollierte Sirolimus-Formulierung, die für AF-TSC im Gesicht zugelassen wurde (*“on-label”*).

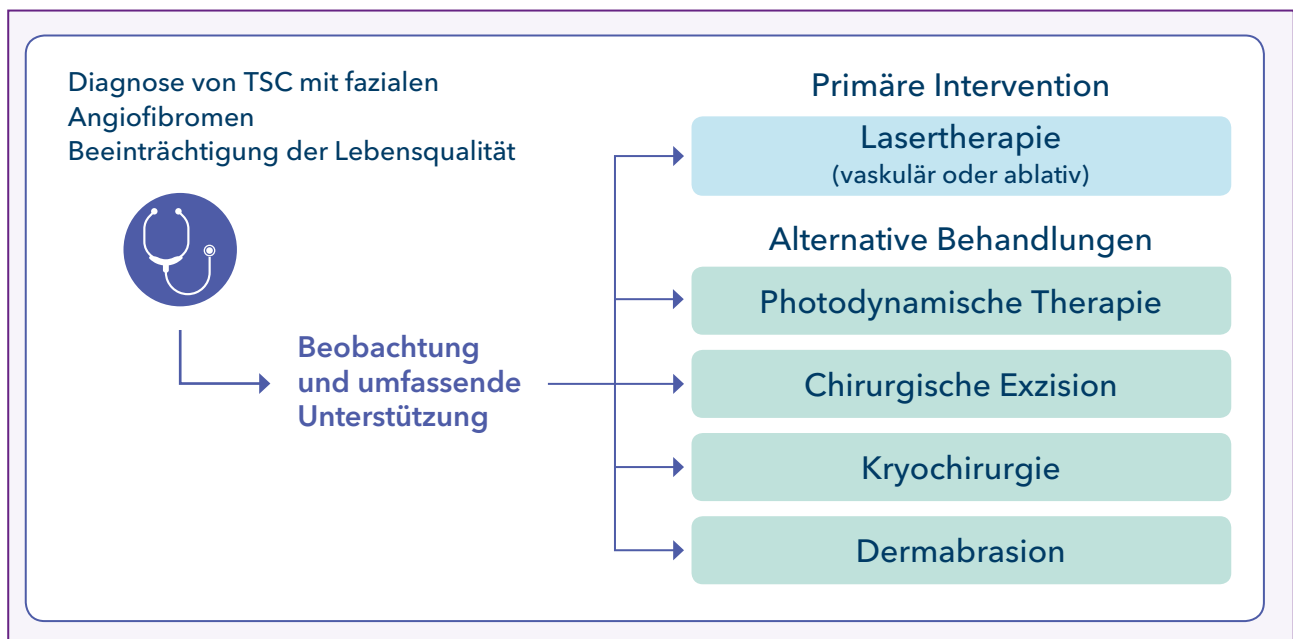


Abbildung 2: Derzeitige Behandlungsoptionen fazialer Angiofibrome mit TSC

Abkürzungen: TSC = tuberous sclerosis complex

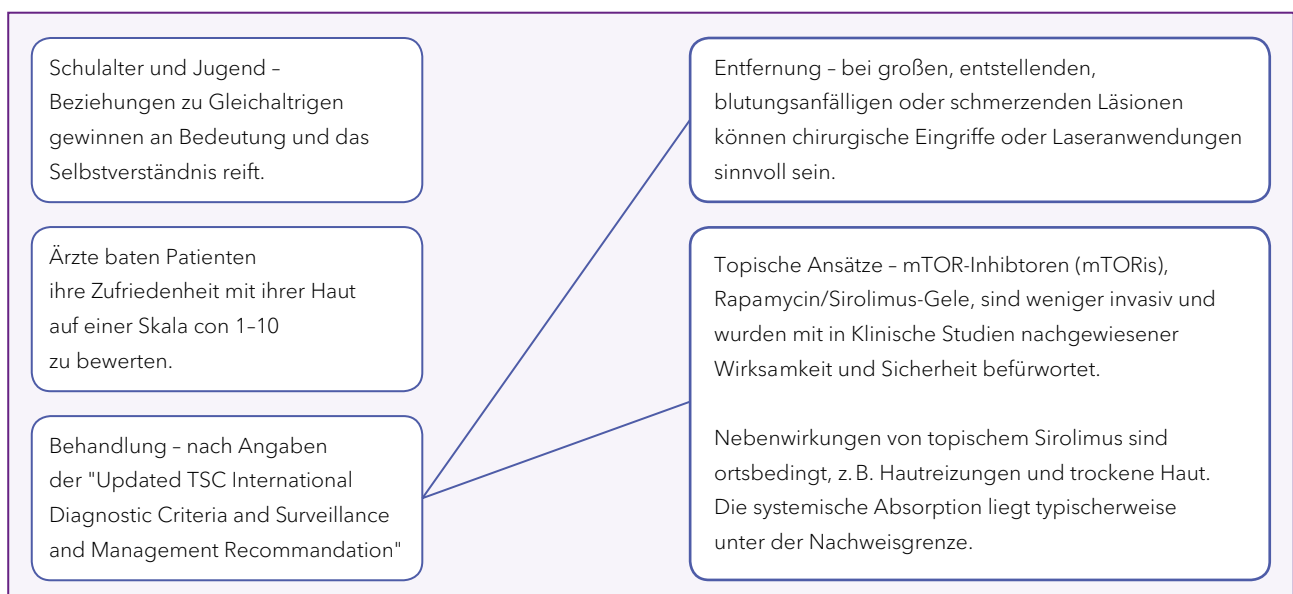


Abbildung 3: Aktuelle Ansätze zur topischen Behandlung der fazialen Angiofibrome bei TSC

Quelle: 2021 Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations (Northrop et al., 2021)

2.4 Ungedeckter medizinischer Bedarf ("Unmet Medical Need")

Zur Beachtung

TSC ist eine komplexe Erkrankung, und Angiofibrome sind ein Hauptmerkmal. Eine Behandlung von AF-TSC ist am wirksamsten, wenn sie in jungen Jahren begonnen wird. Bleiben sie unerkannt und unbehandelt, schreiten die AF fort, werden voluminöser und resistenter gegen die Behandlung. Hyftor® 2 mg/g Gel ist die erste medikamentöse topische Behandlung, die speziell für die Indikation AF zugelassen ist. Durch seine kontrollierte Darreichungsform und die bequeme Anwendung (zweimal täglich, direkt durch den Patienten oder die Pflegeperson) überwindet es die Herausforderungen, die andere bisher bei AF-TSC eingesetzte Therapien mit sich bringen (invasive und wiederholte Lasertherapie, die für Patienten mit eingeschränkter Lernfähigkeit ungeeignet ist; Hautabschleifung; Verwendung von apothekenpflichtigen, „selbst hergestellten“ Sirolimus-Salben, die bekanntermaßen schnell oxidieren). Hyftor kann allein oder in Kombination mit z. B. einer Lasertherapie in der Zielindikation AF-TSC eingesetzt werden.

2.4.1 Nachteile der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten

Obwohl die in Abbildung 3 und Abbildung 4 aufgeführten Behandlungen unmittelbar wirksam sind, kehrt die Krankheit in bis zu 80 % der Fälle zurück. Darüber hinaus können all diese Eingriffe zu Narbenbildung, postinflammatorischer Hyperpigmentierung und Schmerzen führen, was sie häufig zu ungeeigneten Behandlungen macht, insbesondere bei Kindern (Salido-Vallejo et al., 2014a und Salido-Vallejo et al., 2014b).

Nichtmedikamentöse Behandlungen (Chirurgie oder Laser) sind kostspielig, schmerzhaft und haben keine dauerhafte Wirkung (was bedeutet, dass sie häufig wiederholt werden müssen). Außerdem sind sie nicht für jeden zugänglich, da sie nur in ausgewählten Zentren durchgeführt werden können. Die behandelnden Ärzte haben auch über Fälle von Narben im Gesicht nach einer Laserbehandlung berichtet.

Während Sirolimus-Tabletten bereits für die Behandlung anderer Krankheiten zugelassen sind, sind sie für die Behandlung von Angiofibromen im Zusammenhang mit TSC nicht zugelassen. Einige Ärzte können sich jedoch dafür entscheiden, Sirolimus-Tabletten off-label zur Behandlung von AF einzusetzen. Zu diesem Zweck können Krankenhäuser und Apotheken, z.B. aus den verfügbaren Tabletten Salben herstellen. Sirolimus-Zubereitungen oxidieren jedoch schnell und sind in der Regel dickflüssig und fettig.

Die pharmazeutischen Rezepturen sind nicht standardisiert und die eingesetzten Konzentrationen (0,4 %–8 %) sind nicht in kontrollierten klinischen Studien auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft (z. B. Sirolimus-Vaseline 0,1 % Creme) (Haemel et al., 2010; Ormerod et al., 2005; Raukys et al., 2008).

Darüber hinaus haben Patienten im Vereinigten Königreich und in der gesamten EU/EWR derzeit Schwierigkeiten, Zugang zu der von Krankenhausapotheken hergestellten Off-label-Sirolimus-Salbe (Off-label-Behandlung von Angiofibromen im Gesicht in Verbindung mit TSC) und zu zugelassenen nichtmedikamentösen Behandlungen wie der Lasertherapie zu erhalten.

2.4.2 Wie kann Hyftor® den derzeitigen ungedeckten medizinischen Bedarf decken?

Hyftor® 2 mg/g Gel kann als zugelassenes Produkt, auch aufgrund seiner Wirkungsweise (siehe Abschnitt 3.6), dazu beitragen, die Hürden bestehender Behandlungen zu überwinden und den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei AF im Zusammenhang mit TSC zu decken.

Die Haltbarkeit (die Zeit bis zum Ablauf des Verfallsdatums) von Hyftor beträgt 15 Monate ab dem Herstellungsdatum, wodurch es besser für die Anwendung bei Patienten und die regelmäßige Beobachtung durch Fachärzte geeignet ist. Im Vergleich zu den in Krankenhausapotheken hergestellten Sirolimus-Salben ist dieses Gel stabiler und oxidiert nicht so schnell. Im Gegensatz dazu ist Hyftor als Gel in einer Tube erhältlich und nach dem ersten Öffnen 1 Monat haltbar.

Hyftor-Gel ist nicht fettend und trocknet daher schnell auf der Haut. Die Hyftor-Behandlung ist daher bequem und sowohl für Erwachsene als auch für Kinder geeignet, da sie keine Vollnarkose und keine Schmerzbehandlung nach einem Eingriff erfordert und leicht zu Hause angewendet werden kann (bei Bedarf durch eine Pflegeperson). Dadurch wird auch die Belastung des Gesundheitssystems verringert.

3 Pharmakologische Eigenschaften – Pharmakokinetik – Pharmakodynamik

3.1 Entdeckung

1964/1965 segelte ein internationales Team von achtunddreißig Wissenschaftlern unter der Leitung von Stanley Skoryna (McGill University, Montreal) nach Rapa Nui (Osterinsel), um eine Untersuchung der Biosphäre dieser isolierten Insel durchzuführen. Die Analyse von Bodenproben der so genannten M.E.T.E.I-Expedition (Medical Expedition to Easter Island; 13-Dez-1964 bis 11-Feb-1965) führte zur Entdeckung von **Rapamycin** (Sirolimus). Aus diesen Bodenproben wurde ein Wirkstoff mit antibiotischen Eigenschaften gefunden (Vézina et al., 1975). Der Wirkstoff wurde aus dem Myzel eines Streptomyces isoliert, seine physikalisch-chemischen Eigenschaften wurden charakterisiert (Seghal et al. 1975), und er wurde Rapamycin (Rapa Nui = Osterinsel, -mycin) genannt.

3.2 Chemische Eigenschaften

Sirolimus (Rapamycin), ein Immunsuppressivum und mTOR-Inhibitor, ist ein 29-gliedriges mazyrozyklisches Naturprodukt mit einer Makrolidstruktur (makrozyklisches Lakton), das von verschiedenen Acinomyceten (*Streptomyces rapamycinicus*) gebildet wird (Abbildung 4).

Sirolimus ist ein weißes bis gebrochen weißes kristallines Pulver. Die Substanz ist hygroskopisch, gut löslich in Aceton, Methanol, Ethanol, Ethylacetat und Isopropylether, jedoch sehr schwer löslich in Hexan und praktisch unlöslich in Wasser. Sirolimus weist aufgrund des Vorhandenseins von 15 chiralen Zentren eine Stereoisomerie auf. Das spezielle Verfahren zur Isolierung des Wirkstoffs Sirolimus (Rapamycin) für Hyftor führt im festen Zustand zu einem einzigen einheitlich definiertem Stereoisomer.

Chemische Formel: $C_{51}H_{79}NO_{13}$
Molare Masse: 914.187 g/mol

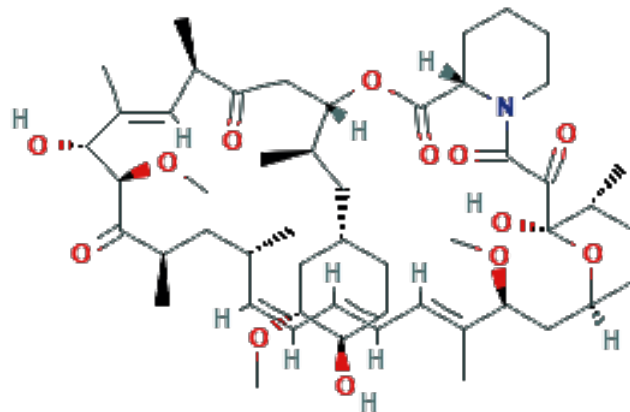


Abbildung 4: Chemische Formel, molare Masse und Struktur von Sirolimus (Rapamycin)

Quelle: PubChem

3.3 Pharmakotherapeutische Gruppe:

Mammalian target of rapamycin (mTOR) Kinase-Inhibitoren, ACT-Code: L01EG04.

3.4 Pharmazeutische Formulierung

Das Arzneimittel ist ein wässriges Gel, das durch Auflösen von Sirolimus in wasserfreiem Ethanol und Mischen der resultierenden Lösung mit gereinigtem Wasser und einem Geliermittel (Carbomer), das mit pH-modifiziertem Trolamin versetzt ist, hergestellt wird. Das Gel wird in Aluminiumtuben mit Verschlüssen aus hochdichtem Polyethylen abgefüllt und anschließend in Kartons mit manipulationssicheren Verschlüssen verpackt. Die Zusammensetzung des Arzneimittels ist genau festgelegt, und die Qualitätsstandards beziehen sich auf die Ph. Eur. s. [Abbildung 5](#).



Abbildung 5: Hyftor® 2 mg/g Gel

3.5 Indikation (Anwendungsgebiet)

Hyftor wird zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter angewendet (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.6 Wirkmechanismus

Hyftor® 2 mg/g Gel enthält den Wirkstoff Sirolimus, der zu einer Klasse der so genannten *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR)-Inhibitoren gehört. Der Signalweg des Proteins mTOR ist bei fazialen Angiofibromen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose stark dysreguliert (Abbildung 6). Durch die lokale Anwendung von Hyftor auf den betroffenen Hautläsionen (AF im Gesicht) wird der Behandlungseffekt genau an der Stelle verstärkt, an der Hyftor seine Wirkung entfalten soll, während die Nebenwirkungen in anderen Teilen des Körpers verringert werden. Eine topische Behandlung von AF wird in Deutschland auch von TSDEV (Tuberöse Sklerose Deutschland E.V.) empfohlen (TSDEV).

3.7 Zulassungsstatus

Hyftor wurde bereits in Japan, den USA, China und Europa (Zulassungsnummer EU/1/23/1723/001), einschließlich des Vereinigten Königreichs, zugelassen.

Hyftor hat in der EU/EWR den Status eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug Designation - ODD) erhalten (Hyftor - Orphan Maintenance Assessment Report).

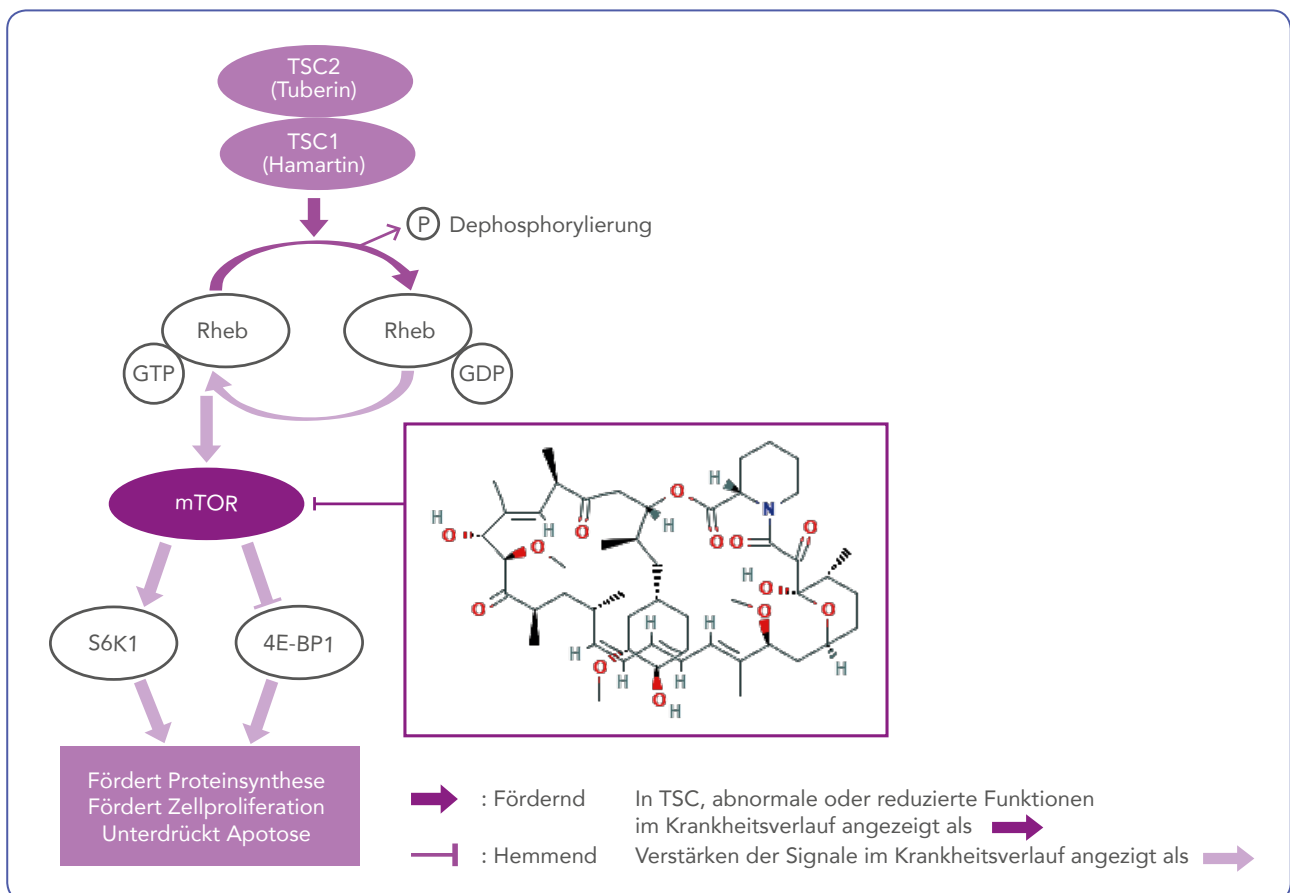


Abbildung 6: Wirkmechanismus Sirolimus

3.8 Posologie und Art der Verabreichung

3.8.1 Posologie

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

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

Die empfohlene Tageshöchstdosis für das Gesicht beträgt:

- Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren sollten bis zu 600 mg Gel (1,2 mg Sirolimus), entsprechend etwa 2 cm Gelstrang pro Tag, auftragen (1 cm pro Anwendung).
- Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren sollten bis zu 800 mg Gel (1,6 mg Sirolimus) auftragen, was einem Gelstrang von etwa 2,5 cm Länge pro Tag entspricht (1,25 cm pro Anwendung).

Die Dosis sollte gleichmäßig auf zwei Verabreichungen aufgeteilt werden (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.8.1.1 Vergessene Dosis

Wurde die erste Dosis am Morgen versäumt, sollte die Anwendung sofort nach Feststellung des Versäumnisses nachgeholt werden, sofern dies vor dem Abendessen desselben Tages geschieht. Andernfalls sollte an diesem Tag nur die Anwendung am Abend nachgeholt werden. Wurde die Anwendung am Abend versäumt, sollte diese nicht nachgeholt werden (Abbildung 7 und Abbildung 8).



Abbildung 7: Empfohlene Dosis pro Anwendung von Hyftor im Gesicht

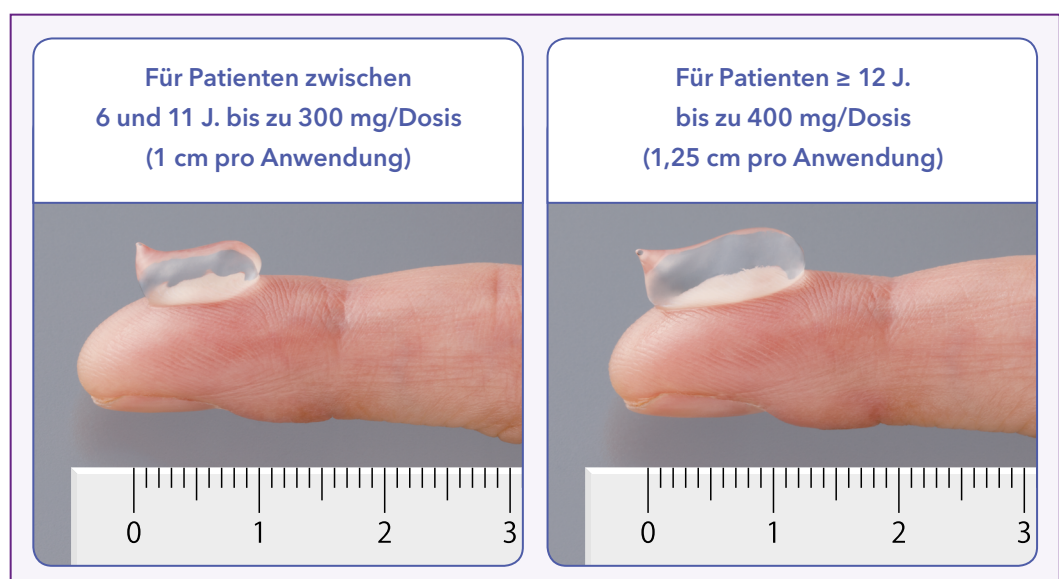


Abbildung 8: Maximale Dosis pro Anwendung von Hyftor im Gesicht nach Lebensalter

3.8.1.2 Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Obwohl keine formalen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt wurden, ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung notwendig. Die systemische Exposition von Sirolimus bei topischer Anwendung von Hyftor® 2 mg/g Gel ist gering.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurden keine formalen Studien durchgeführt. Die systemische Verfügbarkeit von Sirolimus bei topischer Anwendung ist gering.

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

Die Höchstdosis für Patienten im Alter von 6–11 Jahren beträgt insgesamt 600 mg Gel pro Tag.

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Hyftor bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Deshalb kann keine Empfehlung für eine Dosierung abgegeben werden.

3.8.1.3 Art der Anwendung

Hyftor ist nur für die Anwendung auf der Haut zugelassen.

Die Anwendung sollte sich nur auf Bereiche mit Angiofibromen im Gesicht beschränken. Dabei sollte eine dünne Schicht des Gels auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen und leicht eingerieben werden.

Das Gel sollte nicht um die Augen oder auf den Augenlidern angewendet werden.

Falls sich nach 12 Wochen kein Behandlungserfolg zeigt, sollte die Anwendung abgebrochen werden.

Vor und nach der Anwendung des Gels sollten die Hände sorgfältig gewaschen werden, um sicherzustellen, dass kein Gel auf den Händen verbleibt, das versehentlich verschluckt werden oder eine Exposition gegenüber Sirolimus an einem anderen Körperteil oder bei anderen Personen auslösen könnte (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.9 Stabilität und Lagerungsbedingungen

Zur Beachtung

- Haltbarkeitsdauer: 15 Monate
- Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:
4 Wochen bei Kühlschranklagerung (2 bis 8 °C)
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen
- Von Feuer fernhalten

Stabilitätsdaten wurden mit drei kommerziellen Primärstabilitätschargen des Fertigerzeugnisses erhoben. Die Proben wurden bis zu 15 Monate lang unter Langzeitbedingungen (2 °C bis 8 °C) und bis zu 3 Monate lang unter Stressbedingungen (25 °C/60 % RH) gemäß den ICH-Richtlinien QA1A-Q1 F gelagert. Beschleunigte Stabilitätsstudien (25 °C/60 % RH) haben gezeigt, dass das Fertigprodukt bis zu 1 Monat lang stabil ist.

Die Prüfung der Stabilität bei der Verwendung wurde gemäß den EU-Leitlinien (CPMP/QWP/2934/99) durchgeführt. Das fertige Produkt erwies sich nach dem Öffnen und bei Kühlschranklagerung für bis zu 4 Wochen als stabil.

Gefrier-Auftau-Zyklus-Studien an einer kommerziellen Charge zeigten, dass es nach 5 Gefrier-Auftau-Zyklen keine signifikanten Veränderungen gab. Weitere Stabilitätsuntersuchungen ergaben, dass Hyftor bei einer Lagerung im Gefrierschrank bei -15 °C bis -28 °C stabil war.

Eine Thermostabilitätsstudie bei 40 ± 2 °C für 2 Wochen ergab, dass kurzfristige Abweichungen von der gekühlten Lagerungsbedingung zu erheblichen Veränderungen der Qualität des Endprodukts führen und daher vermieden werden müssen.

Darüber hinaus wurde in einer Studie zur Fotostabilität des Produkts (direkte Lichteinwirkung [600.000 lx × h, 25 °C] in einer dicht verschlossenen Klarglasflasche) die Lichtempfindlichkeit des Endprodukts nachgewiesen. Die Primärverpackung bietet jedoch ausreichenden Schutz vor Lichteinwirkung.

Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Konservierung in Übereinstimmung mit den Anforderungen von Ph. Eur. 5.1.3 wurde nach 15 Monaten Lagerung bei 2 °C-8 °C nachgewiesen.

3.10 Präklinische Daten zur Toxikologie

Zur Beachtung

- Die im Folgenden zusammengefassten präklinischen Daten zur Toxikologie von Sirolimus beruhen zum Teil auf Daten nach systemischer Gabe bzw. auf In-vitro-Untersuchungen.
- Die Bioverfügbarkeit von Sirolimus nach lokaler Anwendung auf der Haut ist gering.
- Fotosensibilisierende Eigenschaften von Hyftor nach lokaler Anwendung sind zu beachten.

3.10.1 Toxizität nach wiederholter Verabreichung und lokale Verträglichkeit

Bei Cynomolgus-Affen, die 9 Monate lang zweimal täglich mit 2 mg/g und 8 mg/g Sirolimus-Gel behandelt wurden, wurden bei einem männlichen Tier nach 8 mg/g Gel und bei einem weiblichen Tier nach 2 mg/g Gel toxische Wirkungen beobachtet, die mit den klinischen Expositionswerten nach systemischer Verabreichung von Sirolimus vergleichbar sind und für die klinische Anwendung von Bedeutung sein könnten: Typhlitis, Colitis und Rektitis, Vakuolisierung des proximalen Tubulusepithels der Nieren, Dilatation des distalen Tubulus und der Sammelkanäle, Vergrößerung der Nebennieren und Hypertrophie/Eosinophilie der Zona fasciculata, Hypozellularität des Knochenmarks, Atrophie der Thymusdrüse, der Lymphknoten und der weißen Pulpa der Milz, azinäre Atrophie der exokrinen Bauchspeicheldrüse und der submandibulären Drüse.

Nach systemischer Gabe von Sirolimus wurden Vakuolisierung der Inselzellen der Bauchspeicheldrüse, tubuläre Degeneration der Hoden, gastrointestinale Ulzerationen, Knochenbrüche und Schwielen, hepatische Hämatopoese und pulmonale Phospholipidose beobachtet.

In lokalen Toleranzstudien an Meerschweinchen wurden photosensibilitätsähnliche Reaktionen beobachtet (Hyftor® 2 mg/g Gel – Fachinformation).

3.10.2 Mutagenität

Sirolimus war in den In-vitro-Tests für bakterielle Rückwärtsmutation, im Chromosomenaberrationstest an Ovarialzellen des chinesischen Hamsters, im Vorwärtsmutationstest an Maus-Lymphomzellen und im *In-vivo*-Mikronukleustest nicht mutagen (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.10.3 Karzinogenität

Langzeitstudien zur Karzinogenität an Mäusen und Ratten mit systemischer Verabreichung von Sirolimus zeigten ein erhöhtes Auftreten von Lymphomen (männliche und weibliche Mäuse), hepatozellulären Adenomen und Karzinomen (männliche Mäuse) und granulozytären Leukämien (weibliche Mäuse). Bei Mäusen traten vermehrt chronisch ulzerative Hautveränderungen auf. Diese Veränderungen könnten mit einer chronischen Immunsuppression zusammenhängen. Bei der Ratte wurden Adenome der interstiellen Hodenzellen festgestellt.

Ein zweistufiger Hautkarzinogenese-Bioassay an Mäusen zeigte keine Entwicklung von Hautmassen nach Behandlung mit 2 mg/g oder 8 mg/g Sirolimus-Gel, was darauf hindeutet, dass Sirolimus-Gel die Hautkarzinogenese nicht fördert, wenn es nach Einleitung mit Dimethylbenzanthracen (DMBA) verabreicht wird (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.10.4 Reproduktionstoxikologie

In Reproduktionstoxizitätsstudien mit systemischer Verabreichung von Sirolimus wurde eine verminderte Fruchtbarkeit bei männlichen Ratten beobachtet. In einer 13-wöchigen Rattenstudie wurde eine teilweise reversible Verringerung der Spermienzahl festgestellt. Eine Verringerung des Hodengewichts und/oder histologische Läsionen (z. B. tubuläre Atrophie und tubuläre Riesenzellen) wurden bei Ratten und in einer Affenstudie beobachtet. Bei Ratten verursachte Sirolimus eine Embryo-/Fetotoxizität, die sich in Form von Sterblichkeit und vermindertem Gewicht des Fötus (und damit verbundener Verzögerung der Skelettverknöcherung) äußerte (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.11 Pharmakokinetik

Zur Beachtung

- Hyftor® 2 mg/g Gel ist nur zur lokalen Anwendung auf der Haut (betroffene Hautstellen) bei Patienten mit fazialen Angiofibromen im Zusammenhang mit TSC zugelassen.
- Die systemische Bioverfügbarkeit nach lokaler Anwendung ist gering.

3.11.1 Resorption

In der Phase-III-Studie an Patienten, die wegen Angiofibromen mit 0,2 %igem Sirolimus-Gel behandelt wurden, wiesen 70 % der Patienten nach 12 Wochen Behandlung und 1 h nach der Verabreichung messbare Sirolimus-Plasmakonzentrationen auf (Bereich 0,11–0,50 ng/ml). In der 52-wöchigen Langzeitstudie wurden Blutproben zu vordefinierten Zeitpunkten entnommen, und die maximale Sirolimus-Konzentration, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bei erwachsenen Patienten gemessen wurde, betrug 3,27 ng/ml. Die maximale Sirolimus-Konzentration, die zu einem beliebigen Zeitpunkt bei pädiatrischen Patienten gemessen wurde, betrug 1,80 ng/ml (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.11.2 Verteilung

Bei systemisch verabreichtem Sirolimus betrug die terminale Halbwertszeit bei stabilen Nierentransplantationspatienten nach mehrfacher oraler Verabreichung 62 ± 16 Stunden.

Das Blut-Plasma-Verhältnis von 36 deutet darauf hin, dass Sirolimus weitgehend in die gebildeten Blutelemente verteilt wird (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.11.3 Metabolismus (Biotransformation)

Sirolimus ist ein Substrat sowohl für Cytochrom CYP3A4 als auch für den Multidrug-Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp). Sirolimus wird in großem Umfang durch O-Desmethylierung und/oder Hydroxylierung metabolisiert. Sieben Hauptmetaboliten, darunter Hydroxyl, Desmethyl und Hydroxydesmethyl, sind im Vollblut nachweisbar. Im menschlichen Vollblut ist unverändertes Sirolimus der Hauptbestandteil und trägt zu mehr als 90 % der immunsuppressiven Wirkung bei (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.11.4 Ausscheidung

Sirolimus wird hauptsächlich hepatisch eliminiert. Nach einer einmaligen oralen Verabreichung von ^{14}C -Sirolimus an gesunde Probanden wurde die größte Menge (91,1 %) der Radioaktivität aus den Fäzes wiedergefunden. Lediglich eine geringe Menge (2,2 %) wurde mit dem Urin ausgeschieden (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.11.5 Spezielle Patientengruppen

3.11.5.1 Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≤ 65 Jahre) wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen nach topischer Anwendung von Sirolimus-Gel durchgeführt, da in den klinischen Studien keine Patienten dieser Altersgruppe aufgenommen wurden (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.11.5.2 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Pharmakokinetische Daten für Hyftor bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht erhoben (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.11.5.3 Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine formalen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. In dieser Patientenpopulation ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich, da die systemische Exposition gegenüber Sirolimus bei Personen, die Hyftor anwenden, gering ist. Falls mögliche systemische Nebenwirkungen beobachtet werden, sollte als Vorsichtsmaßnahme bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die Behandlung abgebrochen werden (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.11.5.4 Kinder und Jugendliche

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurde hinsichtlich der Sicherheit zwischen pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Jahren und älter und erwachsenen Patienten in einer Phase-III-Studie mit 27 Patienten ≤ 18 Jahren (Hyftor: $n = 13$) sowie einer Langzeitstudie mit 50 Patienten ≤ 18 Jahren (alle) kein Unterschied festgestellt (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

3.12 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der genaue Wirkmechanismus von Sirolimus bei der Behandlung von Angiofibromen bei tuberöser Sklerose ist nicht genau bekannt.

Als Immunsuppressivum hemmt Sirolimus die Aktivierung von mTOR. Diese Serin/Threonin-Kinase gehört zur Gruppe der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) und reguliert den zellulären Stoffwechsel, das Zellwachstum und die Zellproliferation. In Zellen bindet Sirolimus an das Immunophilin FK bindende Protein 12 (FKBP-12), um einen immunsuppressiven Komplex zu bilden. Dieser Komplex bindet an mTOR und hemmt dessen Aktivierung (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

4 Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sirolimus-Gel wurde in drei kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit facialem Angiofibrom bei tuberöser Sklerose untersucht. Die Studien wurden an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt.

- NPC-12G-1 **Studientitel:** A Phase III Study of NPC-12G Gel in Patients with Skin Lesions Associated with Tuberous Sclerosis Complex. [Eine Phase-3-Studie mit NPC-12G-Gel bei Patienten mit Hautläsionen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose Komplex]
Design: 12-Wochen Behandlung, randomisiert, doppelt verblindet und Placebo-kontrolliert
veröffentlicht: Wataya-Kaneda et al., 2018
- NPC-12G-2 **Studientitel:** A long-term study of NPC-12G gel in patients with skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. [Eine Langzeitstudie mit NPC-12G-Gel bei Patienten mit Hautläsionen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose Komplex]
Design: 52-wöchige Open-label-Verlängerung, in die sowohl Patienten aus der Studie NPC-12G-1 als auch neu rekrutierte Patienten einbezogen wurden.
veröffentlicht: Wataya-Kaneda et al., 2020
- OSD-001-001 **Studientitel:** A Group Titration Study in Facial Skin Lesions Associated with Tuberous Sclerosis Complex to Estimate the Safety and Effective Dose of OSD-001 by a Placebo controlled, Double-blind, Randomized, Parallel Group Design for Each Dose (Phase I/II). [Eine Gruppentitrierungsstudie bei Hautläsionen im Gesicht im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose Komplex zur Abschätzung der Sicherheit und der wirksamen Dosis von OSD-001 durch ein Placebo-kontrolliertes, doppelblindes, randomisiertes, paralleles Gruppendesign für jede Dosis (Phase I/II)]
Design: Dosisfindung; 4 Wochen Behandlung.
veröffentlicht: Wataya-Kaneda et al., 2017

In der Studie NPC-12G-2 wurden Sicherheitsdaten über einen Beobachtungszeitraum bis zu 104 Wochen gesammelt. Alle drei klinischen Studien (Tabelle 1) wurden in Übereinstimmung mit GCP („Good Clinical Practice“) und den ethischen Standards der EU-Richtlinie 2001/20/EG durchgeführt.

Darüber hinaus liegen auch Daten zur Sicherheit nach der Markteinführung aus Japan vor (siehe Egami et al., 2023 und Abschnitt 4.3).

Tabelle 1: Übersicht über klinische Studien, die zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Hyftor zur Behandlung von AF-TSC im Gesicht bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren durchgeführt wurden

Studien ID	Studienziele	Studiendesign	Behandlung	Population	Patienten, n
Studien mit AF-Patienten					
NPC-12G-1	W, V, PK	R, DB, PBO	12 Wo, bid Hyftor 0,2 %	AF-Pat.	Hyftor: 30 Placebo: 32
NPC-12G-2	W, V, PK	OL, UC	Fortgesetzt bid Hyftor 0,2 %	AF-Pat.	Hyftor: 94
OSD-001-001	W, V, PK, Dosisfindung	R, DB, PBO	12-Wo, bid Hyftor 0,05; 0,1; 0,2 %	AF-Pat.	Hyftor: 24 Placebo: 12

Abkürzungen: AF-Pat. = Angiofibrom-Patienten; bid = zweimal täglich; W = Wirksamkeit; OL = open-label; PBO = Placebo-kontrolliert; PK = Pharmakokinetik; V = Verträglichkeit; UC = unkontrolliert, Wo = Wochen

Quelle: Hyftor - EPAR. Siehe auch Tabelle 2

4.1 Klinische Wirksamkeit in klinischen Studien

Die Wirksamkeit von Hyftor für die topische Behandlung von Angiofibromen im Zusammenhang mit TSC basiert auf den Ergebnissen der klinischen Zulassungsstudie NPC-12G-1, der Langzeitsicherheitsstudie NPC-12G-2 und der Dosisfindungsstudie OSD-001-001 (Tabelle 2).

NPC-12G-1 war eine zweiarmige, randomisierte, placebokontrollierte 12-Wochen-Studie an 62 pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit TSC, die Angiofibrome im Gesicht und/oder andere kutane Läsionen im Zusammenhang mit TSC aufwiesen. Dies war die entscheidende klinische Studie für die Marktzulassung von Hyftor.

Bei **NPC-12G-2** handelte es sich um eine einarmige Studie, die in erster Linie die Langzeitsicherheit von NPC-12G bei 94 pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit AF im Zusammenhang mit TSC untersuchte (62 Patienten stammten aus der Studie NPC-12G-1). Alle Patienten erhielten zweimal täglich NPC-12G 0,2 % zur topischen Anwendung auf Angiofibromen. Die Wirksamkeit wurde als sekundäres Ergebnis bewertet.

OSD-001-001 war eine randomisierte, Placebo kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppen-Dosisfindungsstudie der Phase III mit 36 pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Angiofibromen in Verbindung mit TSC. Die pädiatrischen und erwachsenen Patienten erhielten Sirolimus-Gel in Konzentrationsbereichen von 0,05 % bis 0,2 %, und die 0,2%-Dosis wurde für die weitere klinische Entwicklung ausgewählt.

Die nachstehende Tabelle bietet einen Überblick zu den wichtigsten Planungselementen und den primären Endpunktergebnissen.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der klinischen Studien, die zur Bewertung der Wirksamkeit von Hyftor beigetragen haben, mit den Ergebnissen des primären Endpunkts

Studien ID	Studien- zentren	Studiendesign, Haupteinschluss- kriterien	Medikation	Studien- ziele	Anzahl Patienten	Behandlungs- dauer	Ergebnisse primärer Endpunkt
NPC-12G-1	9 Zentren	Randomisierte, Parallelgruppe, doppelt verblindet Patienten (≥3 Jahre) mit TSC-assoziiertem AF	Sirolimus Gel, 0,2 % Placebo	W, PK, S	H 0,2 %: n=30 P: n=32	12 Wo	Kombinierte AF Ansprechrate ^a (uPK): Sirolimus Gel, 0,2 % 60,0 % vs Placebo 0 %; p<0,001 (Wilcoxon-Rangsummen- test)
NPC-12G-2	10 Zentren	Langzeitstudie, einzelar- mig, nicht verblindet, Patienten (≥3 Jahre) mit TSC-assoziiertem AF	Sirolimus Gel, 0,2 %	W, PK, S	n=94	Bis zum Abschluss der Studie Erhebung von Wirksamkeitsdaten bis Wo 52	Kombinierte AF Ansprechratea (uPK): Wo 12 Kombinierte AF Ansprechrate: 59 % Wo 52 Kombinierte AF Ansprechrate: 78 %
OSD-001-001	1 Zentrum	Randomisierte, Parallelgruppe, doppelt verblindet Patienten (≥3-65 Jahre) mit TSC-assozii- ertem AF	Sirolimus Gel, 0,05 %; 0,1 % und 0,2 % Placebo	W, PK, S	H 0,05 %: n=8 H 0,1 %: n=8 H 0,2 %: n=8 P %: n=12	12 Wo	Kombinierte AF-Verbesse- rung an Wo 12 (Studienleiter): Der Shirley-Williams- Mehrfach-vergleichstest ergab signifikante Unterschiede zwischen Placebo und Sirolimus 0,2 % (p<0,001), 0,1 % (p=0,028), und 0,05 % (p=0,011)

Abkürzungen: W = Wirksamkeit, H = Hyftor; P = Placebo; uPK = unabhängiges Prüfungskomitee; PK = Pharmakokinetik; S = Sicherheit; Wo = Woche(n)

^a Einschließlich Patienten mit einer kombinierten AF-Verbesserung, die als deutlich bewertet wurde.

Quelle: Hyftor - EPAR.

4.1.1 NPC-12G-1

4.1.1.1 Patientenpopulation

In diese Studie wurden Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren aufgenommen, bei denen ein tuberöser Sklerosekomplex mit ≥ 3 fazialen, roten Angiofibromen (AF) mit einem Durchmesser von ≥ 2 mm diagnostiziert worden war und die keine vorherige Lasertherapie oder Operation erhalten hatten.

Patienten mit klinischen Befunden wie Erosionen, Geschwüren und Hautausschlägen auf oder um die Läsion des Angiofibroms, die die Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit beeinträchtigen könnten, wurden ausgeschlossen.

Sirolimus-Gel (oder ein entsprechendes Placebo) wurde 12 Wochen lang zweimal täglich auf die AF-Läsionen im Gesicht aufgetragen, und zwar mit einer Hyftor-Gelmenge von 125 mg (entsprechend 0,25 mg Sirolimus) pro 50 cm² betroffener Hautfläche. Andere Arzneimittel, bei denen ein Behandlungseffekt bei AF im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose Komplex zu erwarten ist, waren nicht zugelassen.

Insgesamt wurden 62 Patienten in die Studie aufgenommen (30 in der Sirolimus-Gel-Gruppe und 32 in der Placebo-Gruppe). Das Durchschnittsalter betrug 21,6 Jahre in der Sirolimus-Gel-Gruppe und 23,3 Jahre in der Placebo-Gruppe, und die pädiatrischen Patienten machten 44 % der gesamten Studienpopulation aus (Hyftor - EPAR).

4.1.1.2 Wirksamkeit

Die Ergebnisse der Studie zeigten eine statistisch signifikante Zunahme der kombinierten Verbesserung der Angiofibrome (definiert als gleichzeitige Verbesserung der Größe der Rötungen und der Rötung des Angiofibroms) nach einer 12-wöchigen Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung, basierend auf der Bewertung des unabhängigen Prüfungsausschusses (IRC). Die Responder-Rate, d. h. die Zahl der Patienten, bei denen eine Besserung oder eine deutliche Besserung eintrat, lag unter Hyftor bei 60 %, unter Placebo bei 0 %. Siehe [Tabelle 3](#) und [Abbildung 9](#).

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit: Kombinierte AF-Verbesserung durch IRC in Woche 12 - Studie NPC-12G-1

	Hyftor 2 mg/g	Placebo
Patienten, n (%)	30 (100,0)	32 (100,0)
Deutliche Verbesserung	5 (16,7)	0
Verbesserung	13 (43,3)	0
Geringfügige Verbesserung	11 (36,7)	5 (15,6)
Unverändert	1 (3,3)	26 (81,3)
Leichte Verschlechterung	0	0
Verschlechterung	0	0
Nicht ausgewertet	0	1 (3,1)
p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest)	<0,001	

Quelle: Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit: Kombinierte AF-Verbesserung in Woche 12 (nach IRC) nach Alter - Studie NPC-12G-1^a

	HYFTOR	Placebo	p-Wert ^b
6-11 Jahre	5/6 (83,3 %)	0/6 (0,0 %)	0,004
12-17 Jahre	6/7 (85,7 %)	0/6 (0,0 %)	0,010
≥ 18 Jahre	7/17 (41,2 %)	0/20 (0,0 %)	0,000

^a Die Daten zeigen das Ergebnis "deutlich verbessert" und "verbessert".

^b Wilcoxon 2-Rangsummentest

Quelle: Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation



Abbildung 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit: Kombinierte AF-Verbesserung in Woche 12 (nach IRC) nach Alter - Studie NPC-12G-1^a

Quelle: Wataya-Kaneda et al., 2018 (frei zugänglich)

Der primäre Endpunkt, die Verbesserung der Angiofibrome in Woche 12 bewertet auf Grundlage der zentralen fotografischen Beurteilung, war in der Hyftor-Gruppe signifikant besser im Vergleich zu Placebo ($P < 0.001$, Wilcoxon Rangsummentest; s. [Abbildung 10](#)).

Die Verbesserungsrate (die Rate „deutlich verbessert“ und „verbessert“) der Angiofibrome betrug in Woche 12 in der Hyftor-Gruppe 60,0% bei allen Probanden

(Erwachsene und Kinder), 41,2% bei Erwachsenen und 84,6% in Kindern. Die Verbesserungsraten in den Wochen 4, 8 und 12 waren in der Hyftor-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe für alle Probanden sowie Erwachsene. Die Verbesserungsraten in den Wochen 8 und 12 waren in der Hyftor-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe der Kinder ($P < 0.05$ für jeden Zeitpunkt, Exakter Fisher-Test). S. [Abbildung 11](#) (Wataya-Kaneda et al., 2018).

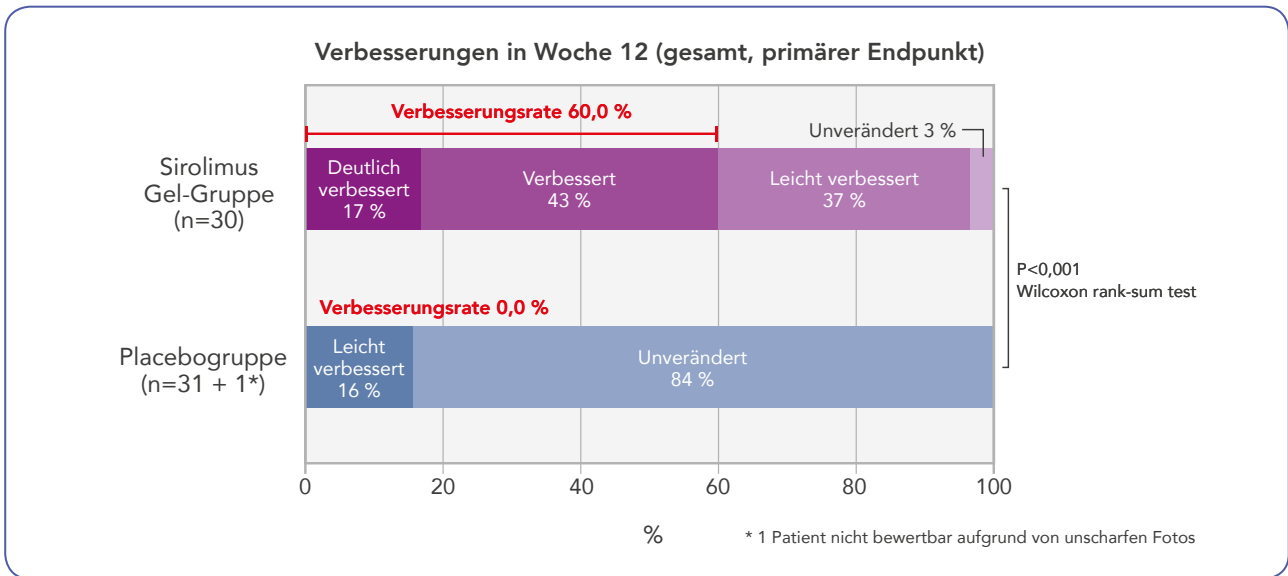


Abbildung 10: Verbesserung und Verbesserungsrate der Angiofibrome (basierend auf der zentralen fotografischen Beurteilung, primärer Endpunkt - Studie NPC-12G-1)

Quelle: Wataya-Kaneda et al., 2018 (suppl. eTab 2.A.).

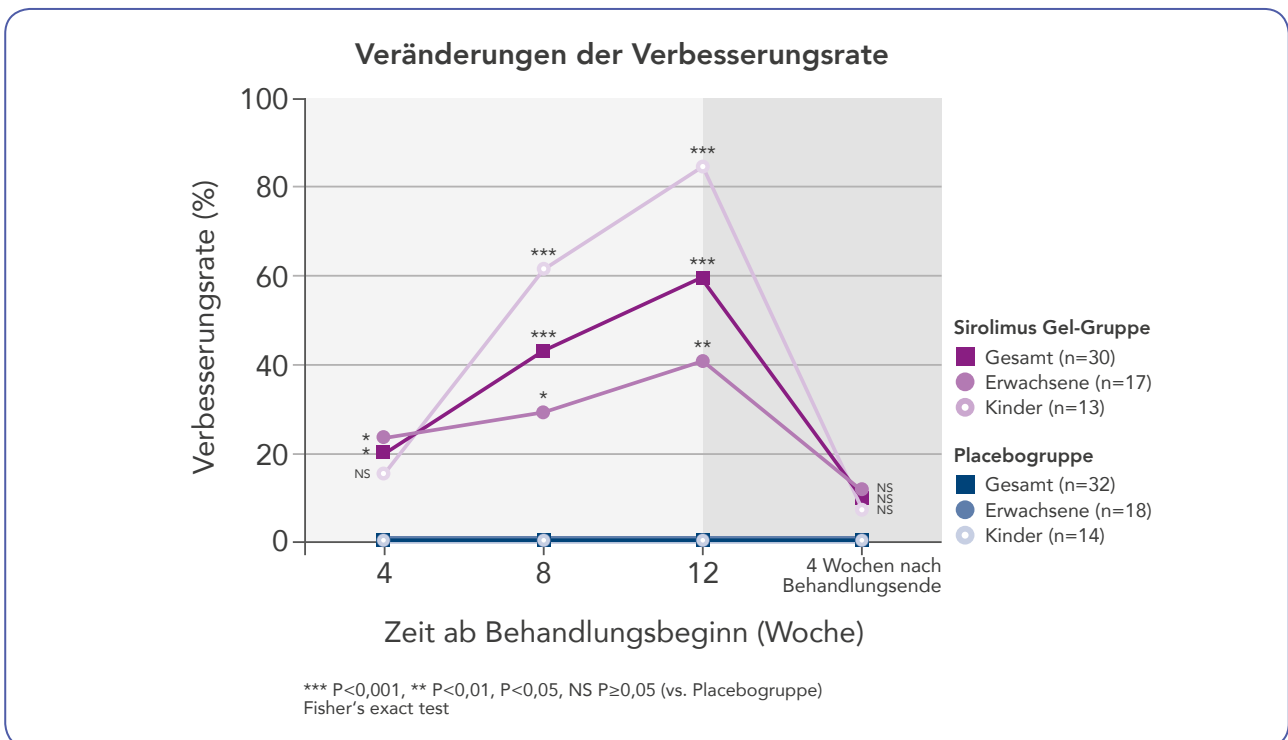


Abbildung 11: Verbesserungsrate der Angiofibrome (basierend auf der zentralen fotografischen Beurteilung, sekundärer Endpunkt) - Studie NPC-12G-1

Abkürzungen: NS = nicht signifikant

Quelle: Wataya-Kaneda et al., 2018

4.1.2 NPC-12G-2

4.1.2.1 Patientenpopulation

An der offenen Verlängerungsstudie NPC-12G-2 nahmen 62 Patienten teil, die aus dem Hyftor-Arm der ursprünglichen Zulassungsstudie NPC-12G-1 übernommen wurden, sowie 33 Patienten, die neu rekrutiert wurden. Von diesen Patienten schlossen 88 die 52-wöchige Behandlung ab. Bei 53 Patienten wurden Sicherheitsdaten für mehr als 104 Wochen gesammelt. (Hyftor - EPAR).

4.1.2.2 Wirksamkeitsergebnisse

In Woche 12 lag die kombinierte AF-Verbesserungsrate (d. h. deutliche Verbesserung oder Verbesserung) bei 59,1 %. Die Verbesserung setzte sich im Laufe der Zeit fort und erreichte nach 52 Wochen 78,2 %. Bei keinem Patienten und zu keinem Zeitpunkt wurden Exazerbationen der Angiofibrome berichtet. Die Verbesserungsrate bei Angiofibromen in der gesamten Wirksamkeitspopulation betrug 4, 8, 12, 26, 39 und 52 Wochen nach Beginn der Verabreichung 19,6 % (18/92), 41,1 % (37/90), 59,1 % (52/88), 67,0 % (59/88), 73,9 % (65/88) bzw. 78,2 % (68/87) (Abbildung 12).

Bei Erwachsenen betrug die Verbesserungsrate 14,0 % (6/43), 31,0 % (13/42), 41,5 % (17/41), 57,5 % (23/40), 70,0 % (28/40) bzw. 82,1 % (32/39) und bei Kindern 24,5 % (12/49), 50,0 % (24/48), 74,5 % (35/47), 75,0 % (36/48), 77,1 % (37/48) bzw. 75,0 % (36/48). In Woche 12 wurden sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern statistisch signifikante Verbesserungen festgestellt (Hyftor - EPAR).

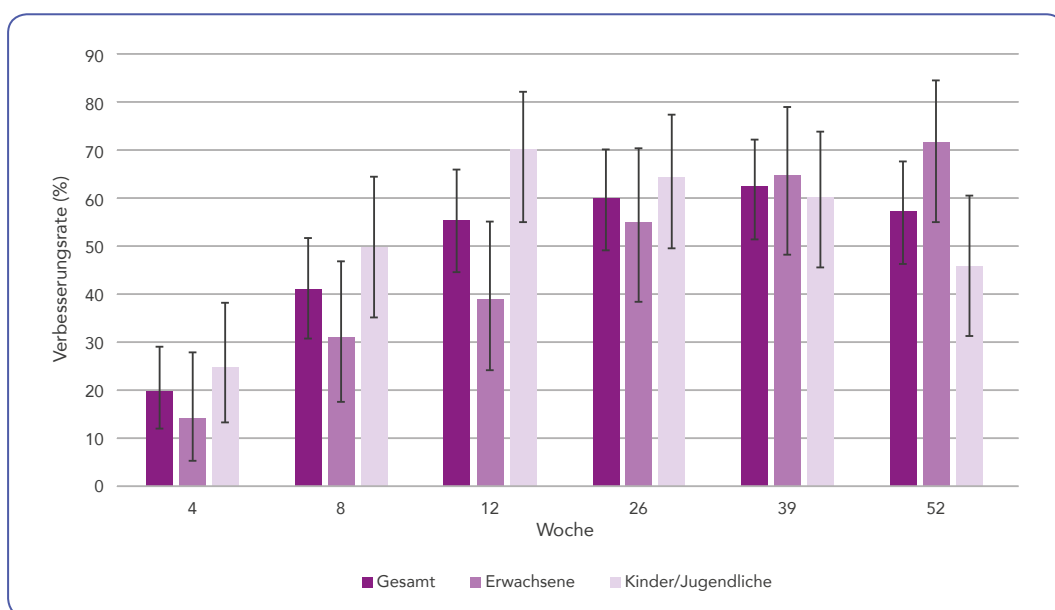


Abbildung 12: Kombinierte AF-Verbesserungsrate (IRC) im Zeitverlauf - Studie NPC-12G-2

Quelle: Hyftor - EPAR

Die Verbesserung der Angiofibrome in Woche 52 bei allen Probanden (Erwachsene und Kinder) ist unten dargestellt, wobei die Verbesserungsrate (die Rate „deutlich verbessert“ und „verbessert“) 75,4 % beträgt. S. [Abbildung 13](#) und [Abbildung 14](#) (Wataya-Kaneda et al., 2020).

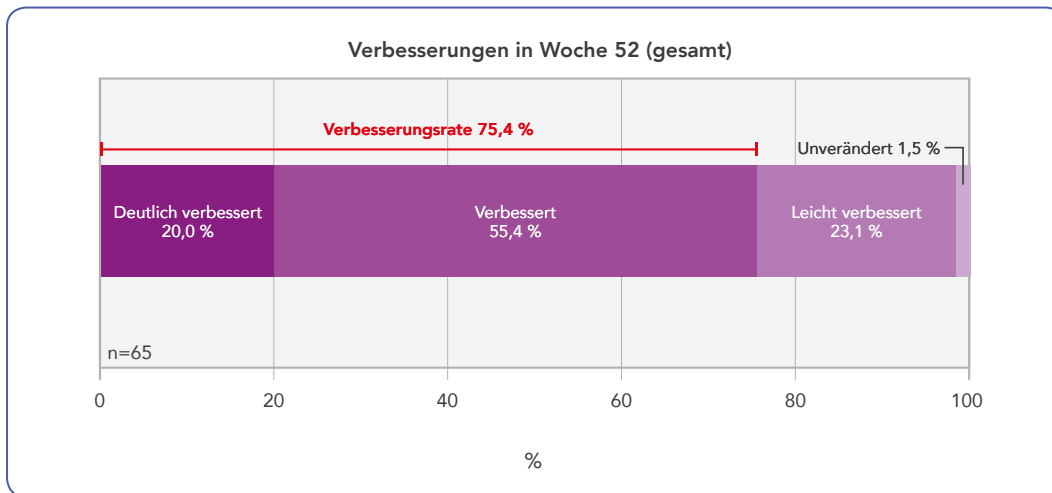


Abbildung 13: Verbesserung und Verbesserungsrate der Angiofibrome (basierend auf der zentralen fotografischen Beurteilung, sekundäre Endpunkte) – Studie NPC-12G-2.

Quelle: [Wataya-Kaneda et al., 2020](#)

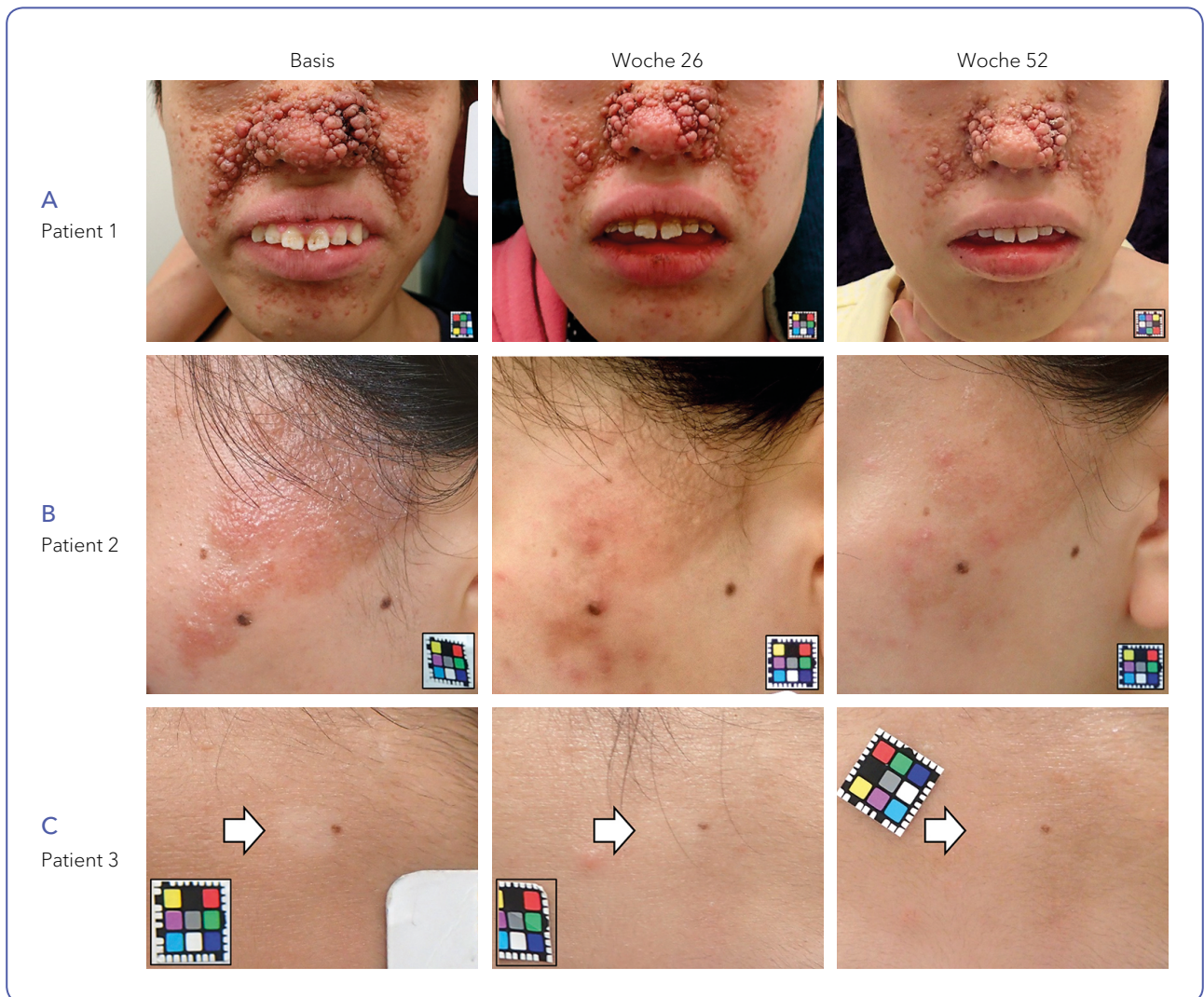


Abbildung 14: Fotografien von drei Patienten mit typischen Haut Läsionen von TSC. Sirolimus-Gel (0,2 %) wurde zweimal täglich aufgetragen. Die Fotos wurden zu Beginn und in den Wochen 26 und 52 der Behandlung aufgenommen. (A) Eine 17-jährige Frau mit schweren Angiofibromen. Ihre Nase war zu Behandlungsbeginn vollständig mit unzähligen rötlichen Knötchen bedeckt. Die Knötchen und die Rötung verringerten sich im Laufe der Behandlung in den Wochen 26 und 52 der Behandlung. (B) Eine 22-jährige Frau mit einer relativ großen Plaque an der linken Schläfe. Die Plaque nahm im Laufe der Zeit an Größe ab. Unter Woche 52 der Behandlung bildete sich die Plaque fast vollständig zurück und wurde flach, obwohl eine schwache Rötung bestehen blieb. (C) Ein 10-jähriges Mädchen hatte zu Beginn der Behandlung eine Hypomelanose (weißer Pfeil) auf der Stirn. Im Laufe der Behandlung wurde die Hautveränderung undeutlich und hob sich farblich nur noch leicht von der umgebenden normalen Haut ab. Die Patienten stimmten der Veröffentlichung zu - Studie NPC-12G-2.

Quelle: Wataya-Kaneda et al., 2020 (frei zugänglich)

4.1.3 OSD-001-001

4.1.3.1 Patientenpopulation

Bei der Studie OSD-001-001 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie an Patienten im Alter von 3 bis 65 Jahren mit einer eindeutigen Diagnose von TSC. Es wurden drei Sirolimus-Konzentrationen getestet (0,05 %, 0,1 % und 0,2 %). Für die Bewertung der Wirksamkeit wurde in dieser Dosisfindungsstudie ein etwas anderer kombinierter Score verwendet als in der Zulassungsstudie und der Langzeitsicherheitsstudie, und alle Bewertungen der Wirksamkeit wurden vom Prüfarzt vorgenommen; eine zentrale Bewertung gab es nicht. Insgesamt wurden 36 Patienten eingeschlossen: 18 erwachsene und 18 pädiatrische Patienten (Hyftor - EPAR).

4.1.3.2 Wirksamkeit

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Dosisfindungsstudie wurde die Konzentration von 0,2 % Sirolimus ausgewählt, um in Phase-III-Studien weiter untersucht zu werden.

Für die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome in der gesamten Patientenpopulation (primärer Endpunkt) siehe [Abbildung 15](#). Ein höherer Anteil der Patienten erreichte in den Sirolimus-Gruppen numerisch größere Veränderungen bei der kombinierten Verbesserung der Angiofibrome gegenüber dem Ausgangswert als in den Placebo-Gruppen. Die Unterschiede im Vergleich zu Placebo waren in den Sirolimus-Gruppen 0,05 %, 0,2 % und jeder Dosis statistisch signifikant. Der Shirley-Williams-Mehrfachvergleichstest zeigte signifikante Unterschiede zwischen Placebo und Sirolimus 0,2 % ($p < 0,001$), 0,1 % ($p = 0,028$) und 0,05 % ($p = 0,011$).

Bei erwachsenen Patienten waren die Unterschiede in der Verbesserung der Angiofibrom-Symptomatik zwischen Sirolimus und Placebo in der Gruppe mit der höchsten Dosis (0,2 %) und für Sirolimus in jeder Dosis statistisch signifikant, jedoch nicht für Sirolimus 0,05 % oder 0,1 % (Wilcoxon-Test; p-Wert: 0,05 % Gruppe: 0,090; 0,1 % Gruppe: 0,310; 0,2 % Gruppe: 0,048).

Bei pädiatrischen Patienten waren die Unterschiede zu Placebo für alle Sirolimus-Dosisgruppen und für Sirolimus in jeder Dosierung statistisch signifikant. Der Shirley-Williams-Mehrfachvergleichstest zeigte signifikante Unterschiede zwischen Placebo und Sirolimus 0,2 % ($p = 0,003$), 0,1 % ($p = 0,036$) und 0,05 % ($p = 0,027$) (Hyftor - EPAR).

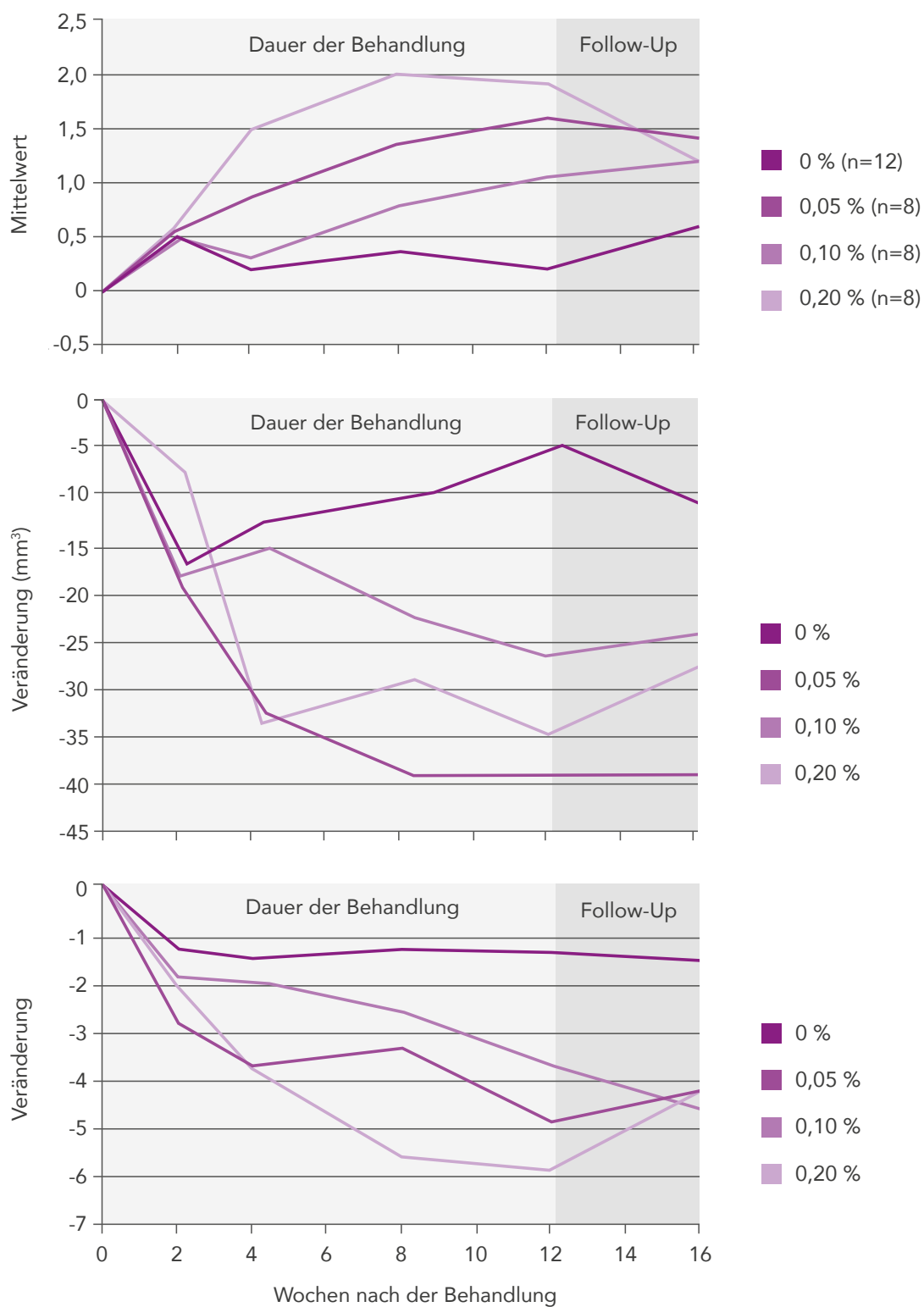


Abbildung 15: Kombiniertes Endpunkt der Verbesserung von Angiofibromen (oben), Veränderung des Volumens der Hautläsionen (Mitte) und Veränderung der Rötung von Angiofibromen (unten) im Zeitverlauf - Studie OSD-001-001

Quelle: Hyftor - EPAR

4.2 Verträglichkeit

An allen 3 AF-Studien nahmen erwachsene und pädiatrische Patienten teil. Informationen zur Sicherheit liegen auch aus einer Phase-I-Studie NPC-12G-4/US mit kaukasischen gesunden Probanden vor.

Insgesamt war Hyftor sicher und gut verträglich. Im Rahmen der Studien wurden 148 AF-Patienten und 12 gesunde Probanden mit Sirolimus-Gel behandelt. Alle Patienten der Studie NPC-12G-1 wurden nach Abschluss der Studie in die Studie NPC-12G-2 übernommen.

In dieser Produktmonografie liegt der Schwerpunkt auf der Verträglichkeit bei facialem Angiofibromen in Verbindung mit TSC.

4.2.1 Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Die Gesamtzusammenfassung der unerwünschten Wirkungen in der Zielpopulation ist in Tabelle 5 unten dargestellt. Zu beachten ist, dass es sich bei NPC-12G-2 um eine Langzeitstudie mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von bis zu 2 Jahren handelte, während die anderen beiden Studien eine geplante Dauer von jeweils 12 Wochen hatten. Daher sollte ein Vergleich der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen zwischen den Studien sorgfältig durchgeführt werden. Siehe [Tabelle 5 \(Hyftor - EPAR\)](#).

Tabelle 5: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) aus den Studien NPC-12G-1, NPC-12G-2, OSD-001-001

	NPC-12G-1		NPC-12G-2	OSD-001-001			
	H0,2 %	PBO	H0,2 %	PBO	H0,05 %	H0,1 %	H0,2 %
Patienten, n	30	32	94	12	8	8	8
Patienten mit...							
Jegliche UEs	27 (90,0)	22 (68,8)	92 (97,9)	7 (58,3)	6 (75,0)	7 (87,5)	7 (87,5)
Verbundene UEs	22 (73,3)	15 (46,9)	72 (76,6)	3 (25,0)	3 (37,5)	4 (50,0)	7 (87,5)
Schwerwiegende UEs	1 (3,3)	0	9 (9,6)	1 (8,3)	0	0	1 (12,5)
Verbundene schwerwiegende UEs	1 (3,3)	0	0	0	0	0	0
Letale UEs	0	0	0	0	0	0	0
UEs, die zum Abbruch der Behandlung führten	0	0	2 (2,1)	0	0	0	0
Leichte UEs	19 (63,3)	20 (62,5)	40 (42,6)	3 (25,0)	3 (37,5)	4 (50,0)	4 (50,0)
Moderate UEs	8 (26,7)	2 (6,3)	46 (48,9)	4 (33,3)	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
Schwere UEs	0	0	6 (6,4)	0	0	0	1 (12,5)
Hautirritationen	24 (80,0)	15 (46,9)	80 (85,1)	nb	nb	nb	nb

Abkürzungen: UEs = unerwünschte Ereignisse; nb = nicht berichtet; PBO = Placebo; H = Hyftor

Quelle: Hyftor - EPAR

4.2.2 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Hautreizungen, einschließlich Reizungen an der Applikationsstelle (34,7 %), trockene Haut (33,7 %), Akne (19,4 %) und Pruritus (11,2 %). Diese Ereignisse waren im Allgemeinen leicht oder mäßig stark, nicht schwerwiegend und führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Die in den klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihres abnehmenden Schweregrads aufgeführt.

Tabelle 6: Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils - Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Konjunktivitis, Follikulitis, Furunkel, Tinea versicolour
Augenerkrankungen		Augenreizung, Erythem des Augenlids, Okuläre Hyperämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasale Beschwerden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Stomatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Trockene Haut, Pruritus, Akne	Asteatose, Dermatitis, Kontakt-dermatitis, akneiforme Dermatitis, Hautzyste, Ekzem, Papel, Photosensibilitätsreaktion, juckender Ausschlag, seborrhoische Dermatitis, Dermatitis solaris, Urtikaria, Xerodermie, Erythem, Ausschlag, Exfoliation der Haut, Hautreizung, Hautblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reizung an der Applikationsstelle	Blutung an der Applikationsstelle, Parästhesie an der Applikationsstelle, Schwellung an der Applikationsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Hautabschürfung

Quelle: Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reizungen an der Applikationsstelle: Bei 34,7 % der mit Hyftor behandelten Patienten traten leichte oder mittelschwere Reizungen an der Applikationsstelle auf. Die Reizungen der Applikationsstelle erforderte jedoch keine Unterbrechung der Behandlung.

Trockene Haut: Trockene Haut von leichter oder mittlerer Intensität trat bei 33,7 % der mit Hyftor behandelten Patienten auf. Trockene Haut erforderte keine Unterbrechung der Behandlung.

Akne: In den klinischen Studien trat bei 19,4 % der mit Sirolimus-Gel behandelten Patienten Akne auf. Akne wurde in leichter oder mittelschwerer Ausprägung beobachtet; keine schwerwiegende Akne wurde berichtet. Akne/Akneiforme Dermatitis erforderte keine Unterbrechung der Behandlung.

Pruritus: Leichter oder mäßiger Juckreiz trat bei 11,2 % der mit Hyftor behandelten Patienten auf. Der Juckreiz erforderte keinen Abbruch der Behandlung.

Pädiatrische und erwachsene Population: In der klinischen Entwicklung wurde kein Unterschied in der Wirksamkeit oder Sicherheit von Hyftor zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten festgestellt. Trockene Haut, Juckreiz, Akne und Reizungen an der Applikationsstelle waren die häufigsten Ereignisse, die sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten beobachtet wurden (*Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation*).

4.2.3 Verträglichkeit je nach Alter

Im klinischen Entwicklungsprogramm für die Zielindikation, faciales Angiofibrom in Verbindung mit TSC bei Patienten ab 6 Jahren, wurde kein Unterschied in der Sicherheit/Verträglichkeit zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren festgestellt. Diese Beobachtung stützt sich auf die zulassungsrelevante Phase-III-Studie NPC-12G-1, an der 27 Patienten ≤ 18 Jahre teilnahmen (von denen 13 mit Sirolimus 0,2 % Gel behandelt wurden), und die dazugehörige Langzeit-Erweiterungsstudie NPC-12G-2, an der 50 Patienten ≤ 18 Jahre teilnahmen (die alle mit Sirolimus 0,2 % Gel behandelt wurden) (*Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation*).

4.3 Post-Marketing Daten

Egami et al. (2003) führten eine Zwischenanalyse der Post-Marketing-Überwachung für Hyftor in Japan über 52 Wochen durch.

Insgesamt wurden 630 Patienten in die Wirksamkeitsanalyse und 635 Patienten in die Verträglichkeitsanalyse einbezogen. Die Verbesserungsrate der Hautmanifestationen insgesamt und die Verbesserungsrate einzelner Läsionen, unerwünschte Ereignisse (UE), unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und die Patientenzufriedenheit mit der topischen Behandlung mit Sirolimus 0,2 % Gel wurden zusammen mit Patientenmerkmalen bewertet, die mit der Verbesserungsrate der Hautmanifestationen oder der Sicherheit in Zusammenhang standen.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 22,9 Jahre und 46,1 % waren männlich. In der 52. Behandlungswoche lag die Gesamtverbesserungsrate bei 74,8 %, und die Ansprechrate war bei facialen Angiofibromen mit 86,2 % am höchsten.

5 Pharmazeutische Eigenschaften

5.1 Chemische Eigenschaften

Sirolimus (Rapamycin) ist ein makrozyklisches Lacton (Abbildung 5), das aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert wird.

5.2 Pharmazeutische Klassifikation

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mammalian target of rapamycin (mTOR) Kinase-Inhibitoren, ACT-Code: L01EG04.

5.3 Pharmazeutische Angaben

Hyftor ist ein farbloses, transparentes Gel mit 2 mg/g Sirolimus als Wirkstoff und 458 mg/g Ethanol (Carbomer; wasserfreies Ethanol, Trolamin und gereinigtes Wasser). Eine Hyftor-Packung enthält eine Aluminiumtube mit einem Verschluss aus hochdichtem Polyethylen und enthält 10 g Gel (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

5.4 Stabilität und Lagerungshinweise

Hyftor sollte im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Unter diesen Bedingungen ist das Produkt nachweislich über 15 Monate haltbar. Das Produkt sollte nicht eingefroren werden. Hyftor ist lichtempfindlich und sollte daher vor Licht geschützt in der Originalverpackung aufbewahrt werden (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

5.5 Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe: Carbomer; wasserfreies Ethanol; Trolamin; gereinigtes Wasser (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

5.6 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Beachtung

- Die systemische Bioverfügbarkeit nach lokaler Anwendung ist gering.
- Die im folgenden aufgeführten Warnhinweise bzw. Vorsichtsmaßnahmen beziehen sich zum Teil auf oral verabreichtes Sirolimus. Trotzdem sollte bei der lokalen topischen Anwendung auf mögliche Unverträglichkeiten, die von oral verabreichtem Sirolimus bekannt sind, geachtet werden.
- Aufgrund erhöhter Photosensibilität sind geeignete Maßnahmen zum Schutz gegen UV-Strahlen vorzunehmen.

Immunsupprimierte Patienten: Die systemische Exposition nach einer topischen Behandlung mit Hyftor ist viel geringer als nach einer systemischen Behandlung mit Sirolimus. Trotzdem sollte das Gel bei immungeschwächten Erwachsenen und Kindern als Vorsichtsmaßnahme nicht angewendet werden.

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

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

Photosensibilität: Bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Entwicklung mit Hyftor behandelt wurden, wurden Photosensibilitätsreaktionen beobachtet. Deshalb sollten die Patienten während der Behandlung natürliches oder künstliches Sonnenlicht vermeiden. Die behandelnden Ärzte sollten die Patienten über geeignete Sonnenschutzmaßnahmen aufklären, wie z.B. die Minimierung der Aufenthaltsdauer in der Sonne, die Verwendung eines Sonnenschutzmittels und das Bedecken der Haut mit geeigneter Kleidung und/oder Kopfbedeckung (Abbildung 16; Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

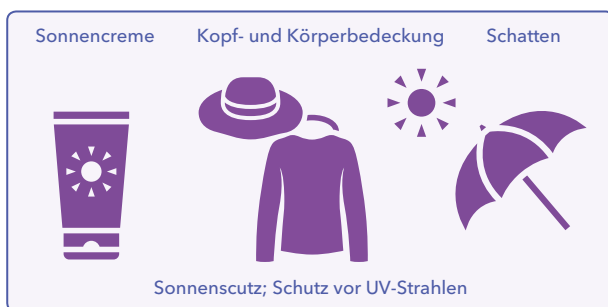


Abbildung 16: Maßnahmen zum UV-Schutz

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung -

Ethanol: Hyftor enthält 458 mg Ethanol pro Gramm. Deshalb kann Hyftor bei geschädigter Haut ein brennendes Gefühl hervorrufen. (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

5.7 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zur Beachtung

- Die systemische Bioverfügbarkeit nach lokaler Anwendung ist gering.
- Die im folgenden aufgeführten Wechselwirkungen beziehen sich zum Teil auf oral verabreichtes Sirolimus. Trotzdem sollte bei der lokalen Anwendung von Hyftor auf der Haut mögliche Wechselwirkungen in Betracht gezogen werden.

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt.

Angesichts der geringen systemischen Verfügbarkeit von Sirolimus nach topischer Verabreichung ist nicht zu erwarten, dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftreten. Bei Patienten, die entsprechende Begleitmedikamente, einnehmen, sollte Hyftor allerdings mit Vorsicht angewendet werden. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind zu überwachen, und im Falle eines Auftretens sollte die Behandlung unterbrochen werden.

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

Impfungen: Während der Behandlung mit Hyftor können Impfungen weniger wirksam sein. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung vermieden werden.

Orale Kontrazeptiva: Studien zu Wechselwirkungen von Hyftor mit oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt. Die geringe systemische Exposition gegenüber Sirolimus während der topischen Behandlung mit Hyftor macht pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich. Die Möglichkeit von Veränderungen in der Pharmakokinetik, die die Wirksamkeit des oralen Kontrazeptivums während einer Langzeitbehandlung mit Hyftor beeinträchtigen könnten, kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte den Patientinnen empfohlen werden, während der Behandlung mit Hyftor keine hormonellen Verhütungsmethoden anzuwenden. (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

5.7.1 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Stillzeit: Die an Ratten erhobenen pharmakokinetischen Daten zeigten, dass systemisch verabreichtes Sirolimus in die Milch übergeht. Ob lokal auf der Haut appliziertes Sirolimus in die Muttermilch übergeht ist nicht bekannt. Die klinischen Daten zur Resorption haben gezeigt, dass die systemische Exposition nach der Anwendung von Hyftor gering ist.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Hyftor während der Stillzeit verzichtet werden sollte.

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

Fertilität: Bei einigen Patienten, die eine systemische Behandlung mit Sirolimus erhalten haben, sind Beeinträchtigungen der Spermienparameter beobachtet worden. Diese Wirkungen waren in den meisten Fällen nach Absetzen der systemischen Sirolimus-Behandlung reversibel (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

5.7.2 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hyftor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation).

6 Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
AF	Faziales Angiofibrom
AF-TSC	Faziales Angiofibrom bei TSC
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikation
[¹⁴ C]-sirolimus	¹⁴ C markiertes Sirolimus
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DMBA	Dimethylbenzanthracen
FA	Faziales Angiofibrom
ICH	International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
mTOR	Mammalian target of rapamycin (Säugetier-Ziel von Rapamycin)
ODD	Orphan Drug Designation
OL	Open-label
P-gp	P-Glycoprotein
Ph. Eur.	Pharmacopoeia Europaea (Europäische Pharmakopöe)
RH	Relative Luftfeuchtigkeit ("relative humidity")
SOC	Systemorganklasse ("system organ class")
TSC	Tuberöse Sklerose Komplex ("tuberous sclerosis complex")
TSC1	Tuberöse Sklerose Komplex Gen 1
TSC2	Tuberöse Sklerose Komplex Gen 2

Hyftor® 2 mg/g Gel. Hyftor 2 mg/g enthält 2 mg Sirolimus. **Sonstige Bestandteile:** Ethanol, Carbomer, Trolamin, gereinigtes Wasser.

Anwendungsgebiete: Hyftor wird angewendet zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Sirolimus oder sonstige Bestandteile. **Dosierung:** Hyftor sollte zweimal täglich (morgens und vor dem Schlafengehen) auf die betroffene Stelle aufgetragen werden. Die Anwendung sollte auf Hautbereiche mit Angiofibromen beschränkt werden. Pro 50 cm² Läsion im Gesicht sollte eine Dosis von 125 mg Gel (oder 0,5 cm Gel, entsprechend 0,25 mg Sirolimus) angewendet werden. **Warn- und Vorsichtshinweise** (vgl. Fachinformation): Obwohl die systemische Exposition nach topischer Behandlung mit Hyftor viel geringer ist als nach einer systemischen Behandlung mit Sirolimus, sollte das Gel bei immungeschwächten Erwachsenen und Kindern als Vorsichtsmaßnahme nicht angewendet werden. Nicht anwenden auf Wunden, bei gereizter Haut, klin. Infektionskrankheiten, Hautbarrierestörungen. Kontakt mit Augen u. Schleimhäuten (Mund, Nase) vermeiden. Erhöhte Photosensibilität (Sonnenschutz empfohlen). **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Trockene Haut, Pruritus, Akne, Reizung an Applikationsstelle. *Häufig:* Konjunktivitis, Follikulitis, Furunkel, Tinea versicolour, Augenreizung, Augenlid-Erythem, okuläre Hyperämie, nasale Beschwerden, Stomatitis, Asteatose, Dermatitis, Kontaktdermatitis, akneiforme Dermatitis, Hautzyste, Ekzem, Papel, Photosensibilitätsreaktion, juckender Ausschlag, seborrhoische Dermatitis, Dermatitis solaris, Urtikaria, Xerodermie, Erythem, Ausschlag, Hautexfoliation, Hautreizung, Hautblutung, Blutung, Parästhesie u. Schwellung an Applikationsstelle, Hautabschürfung.

Sonstige Informationen: Nach erstem Öffnen 4 Wochen haltbar. Im Kühlschrank (2-8 °C) lagern. In Originalpack aufbewahren. Inhalt vor Licht schützen. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: Plusultra pharma GmbH, Düsseldorf. Stand: November 2023.

8 Literaturverzeichnis

Amin S, Lux A, Khan A, O'Callaghan F.

Sirolimus Ointment for Facial Angiofibromas in Individuals with Tuberous Sclerosis Complex.

Int Sch Res Notices. 2017; 15: 1-6.

PMID: 29270462. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8404378>

Crall C, Valle M, Kapur K, Dies KA, Liang MG, Sahin M, Huang JT.

Effect of Angiofibromas on Quality of Life and Access to Care in Tuberous Sclerosis Patients and Their Caregivers.

Pediatr Dermatol. 2016; 33(5): 518-525.

PMID: 27436143. DOI: [10.1111/pde.12933](https://doi.org/10.1111/pde.12933)

Crino PB, Nathanson KL, Henske EP.

The tuberous sclerosis complex.

N Engl J Med. 2006; 355(13): 1345-1356.

PMID: 17005952. DOI: [10.1056/NEJMra055323](https://doi.org/10.1056/NEJMra055323)

Egami A, Takahashi S, Kokubo T, Boggarapu S, Beresford E.

Topical Sirolimus 0.2 % Gel for the Management of Tuberous Sclerosis Complex-Related Cutaneous Manifestations:

An Interim Analysis of Postmarketing Surveillance in Japan.

Dermatol Ther (Heidelb). 2023; 13:1113-1126.

PMID: 36905480. DOI: [10.1007/s13555-023-00914-2](https://doi.org/10.1007/s13555-023-00914-2)

Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pfoehler C, Müller CSL.

Dermatologische Manifestationen der tuberösen Sklerose (TSC).

J Dtsch Dermatol Ges. 2017; 15(7): 695-700.

PMID: 28677177. DOI: [10.1111/ddg.13264_g](https://doi.org/10.1111/ddg.13264_g)

Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM.

Topical Rapamycin - a Novel Approach to Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis.

Arch Dermatol. 2010; 146(7): 715-718.

PMID: 20644030. DOI: [10.1001/archdermatol.2010.125](https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.125)

Hodges AK, Li S, Maynard J, Parry L, Braverman R, Cheadle JP, DeClue JE, Sampson JR

Pathological mutations in TSC1 and TSC2 disrupt the interaction between hamartin and tuberin.

Hum Mol Genet. 2001; 10(25): 2899-2905.

PMID: 11741833. DOI: [10.1093/hmg/10.25.2899](https://doi.org/10.1093/hmg/10.25.2899)

Hofbauer GFL, Marcollo-Pini A, Corsenca A, Kistler AD, French LE, Wüthrich RP, Serra AL.

The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis.

Br J Dermatol. 2008; 159(2): 473-475.

PMID: 18547304. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2008.08677.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08677.x)

Hyftor - Orphan Designation - Public Summary

EU/3/17/1910. Public summary of opinion on orphan designation. Sirolimus for the treatment of tuberous sclerosis.

Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-17-1910> (aufgerufen am 12. September 2023).

Hyftor - Orphan Medicine Assessment Report

EU/3/17/1910: Orphan designation for the treatment of tuberous sclerosis

Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-17-1910> (aufgerufen am 12. September 2023)

Hyftor - EPAR (European Public Assessment Report)

EMA/CHMP/844737/2022: Assessment report

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyftor> (aufgerufen am 12. September 2023)

Hyftor® 2 mg/g Gel - Fachinformation

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Lee YI, Lee JH, Kim DY, Chung KY, Shin JU.

Comparative Effects of Topical 0.2 % Sirolimus for Angiofibromas in Adults and Pediatric Patients with Tuberous Sclerosis Complex.

Dermatology. 2018; 234(1-2): 13-22.

PMID: 29925060. DOI: [10.1159/000489089](https://doi.org/10.1159/000489089)

Luo C, Ye WR, Shi W, Yin P, Chen C, He YB, Chen MF, Zu XB, Cai Y.

Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex.

Orphanet J Rare Dis. 2022 Mar 4; 17(1): 106.

PMID: 35246210. DOI: [10.1186/s13023-022-02266-0](https://doi.org/10.1186/s13023-022-02266-0)

Mayo Clinic

Tuberous Sclerosis. Available at

[Tuberous sclerosis - Symptoms and causes - Mayo Clinic](https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/tuberous-sclerosis/symptoms-causes/slc-20074997) (aufgerufen am 12. September 2023).

Monaghan M, Takhar P, Langlands L, Knuf M, Amin S.

Impact of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex and reported efficacy of available treatments.

Front Med (Lausanne). 2022; 9: 1-15.

PMID: 36106321. DOI: [10.3389/fmed.2022.967971](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.967971)

NINDS - National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Tuberous Sclerosis Complex.

Verfügbar unter: https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/tuberous-sclerosis-complex#3220_1

(aufgerufen am 12. September 2023)

NORD 2020 - National Organization for Rare Disorders.

Tuberous Sclerosis (letzte Aktualisierung 23. Mai 2023).

Verfügbar unter: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tuberous-sclerosis/> (aufgerufen am 12. September 2023).

Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group.

Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.

Pediatr Neurol. 2013; 49(4): 243-254.

PMID: 24053982. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001)

Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Jóźwiak S, Kingswood JC, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group.

Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations.

Pediatr Neurol. 2021; 123: 50–66.

PMID: 34399110. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011)

Ormerod AD, Shah SA, Copeland P, Omar G, Winfield A.

Treatment of psoriasis with topical sirolimus: preclinical development and a randomized, double-blind trial.

Br J Dermatol. 2005; 152(4): 758–764.

PMID: 15840110. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2005.06438.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06438.x)

Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNP, da Matta Rivitti-Machado MC.

Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria.

An Bras Dermatol. 2018; 93(3): 323–331.

PMID: 29924239. DOI: [10.1590/abd1806-4841.20186972](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972)

PubChem

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sirolimus> (aufgerufen am 12. September 2023).

Raukys A, Lee N, Lee L, Dabora SL.

Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model.

BMC Dermatol. 2008; 8: 1–9.

PMID: 18226258. DOI: [10.1186/1471-5945-8-1](https://doi.org/10.1186/1471-5945-8-1)

Salido-Vallejo R, Ruano J, Garnacho-Saucedo G, Godoy-Gijón E, Llorca D, Gómez-Fernández C, Moreno-Giménez JC.

Facial Angiofibroma Severity Index (FASI): reliability assessment of a new tool developed to measure severity and responsiveness to therapy in tuberous sclerosis-associated facial angiofibroma.

Clin Exp Dermatol. 2014; 39(8): 888–993.

PMID: 25142297. DOI: [10.1111/ced.12398](https://doi.org/10.1111/ced.12398)

Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Moreno-Giménez JC.

Current options for the treatment of facial angiofibromas.

Actas Dermosifiliogr. 2014; 105(6): 558–568.

PMID: 23522741. DOI: [10.1016/j.ad.2012.11.020](https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.11.020)

Schulz M, Wandrey M, Hering R Schulz Mandy, Bätzing-Feigenbaum J.

Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011.

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/13. Berlin 2015.

Verfügbar unter: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=63>

(aufgerufen am 12. September 2023)

Sehgal SN, Baker H, Vézina C.

Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization.

J Antibiot (Tokyo). 1975; 28(10): 727–732.

PMID: 1102509. DOI: [10.7164/antibiotics.28.727](https://doi.org/10.7164/antibiotics.28.727)

Strzelczyk A, Rosenow F, Zollner JP, Simon A, Wyatt G, Holland R, Schubert-Bast S.

Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with tuberous sclerosis complex: A population-based study on German health insurance data.

Seizure: Eur J Epil. 2021; 91: 287-295.

PMID: 34265583. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.027>

Tuberous Sclerosis Signs and Symptoms

(letzte Aktualisierung: 23. Mai 2023). Verfügbar unter:

<https://rarediseases.org/rare-diseases/tuberous-sclerosis/?filter=Signs+%26+Symptoms> (aufgerufen am 12. September 2023)

TSDEV

Tuberöse Sklerose Deutschland E.V. <https://www.tsdev.org/> (aufgerufen am 12. September 2023)

Vézina C, Kudelski A, Sehgal SN.

Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. Antibiot (Tokyo). 1975; 28(10): 721-726.

PMID: 1102508. DOI: [10.7164/antibiotics.28.721](https://doi.org/10.7164/antibiotics.28.721)

Wataya-Kaneda M, Nagai H, Ohno Y, Yokozeki H, Fujita Y, Niizeki H, Yoshida K, Ogai M, Yoshida Y, Asahina A, Fukai K, Tateishi C, Hamada I, Takahata T, Shimizu K, Shimasaki S, Murota H

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.

PMID: 32385845. DOI: [10.1007/s13555-020-00387-7](https://doi.org/10.1007/s13555-020-00387-7)

Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, Fukai K, Nagai H, Yoshida Y, Hamada I, Hio T, Shimizu K, Murota H

Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial.

JAMA Dermatol. 2018; 154(7): 781-788.

PMID: 29800026. DOI: [10.1001/jamadermatol.2018.1408](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.1408)

Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K.

Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial.

JAMA Dermatol. 2017; 153(1): 39-48.

PMID: 27837201. DOI: [10.1001/jamadermatol.2016.3545](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.3545)

