



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Sirolimus (D-973)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. Februar 2024  
von 12:00 Uhr bis 12:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Plusultra pharma GmbH**:

Frau Dr. Radovan

Frau Lückerath

Frau Bonduelle

Herr Dr. Greiner

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms**:

Herr Prof Dr. Knuf

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir machen weiter mit Sirolimus, jetzt im Anwendungsgebiet faziale Angiofibrome in Verbindung mit TSC. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 2. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen Plusultra pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, als klinischer Einzelstellungnehmer Herr Professor Dr. Markus Knuf und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Plusultra pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Radovan, Frau Lückerrath, Frau Bonduelle und Herr Dr. Greiner, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms Herr Professor Dr. Knuf – Fragezeichen – und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Ich frage noch einmal nach Herrn Professor Knuf. – Nein. Er wird während des Einleitungsstatements kommen.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Plusultra pharma?

**Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Dr. Radovan.

**Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma):** Vielen Dank. – Ich möchte mich kurz vorstellen: Ich bin die Leiterin der Abteilung Regulatory Affairs bei Plusultra pharma. Heute geht es um Hyftor, Sirolimus, 2 mg/g Gel für die topische Anwendung. Das allererste zugelassene Medikament für die Behandlung der mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Kindern und Erwachsenen ab sechs Jahren. Hyftor hat Orphan-Drug-Status und weist bei gleichzeitig guter Verträglichkeit insgesamt eine sehr gute und dauerhafte Wirksamkeit sowie Lebensqualität auf. Damit bietet Hyftor einen medizinischen Fortschritt und eine patientenrelevante Verbesserung der Versorgung in der Indikation.

Aus unserer Sicht sind heute drei Aspekte zu besprechen: die Beeinträchtigung der betroffenen Patienten, der ungedeckte medizinische Bedarf und die schnelle und nachhaltige Wirksamkeit von Hyftor und die Verbesserung der Lebensqualität mit Sirolimus 2 mg/g Gel. Zum ersten Punkt: Bis zu 80 Prozent der Patienten mit tuberöser Sklerose haben auch faziale Angiofibrome, die sowohl eine körperliche als auch psychische Belastung darstellen. Diese manifestieren sich zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr. Anzahl und Größe nehmen ohne Behandlung progressiv zu. Faziale Angiofibrome verursachen Blutungen mit einem erhöhten Infektionsrisiko, zusätzlich Juckreiz und Schmerzen und können außerdem sowohl die Sehfunktion als auch die nasale Atemfunktion stark einschränken.

Zum zweiten Punkt: Wie schon erwähnt, ist Hyftor das erste zugelassene Medikament in dieser Indikation. In den pivotalen klinischen Studien zeigte Hyftor bereits nach vier Wochen über alle Messinstrumente hinweg eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit. In der RCT-Studie NPC-12G-1 wurde die Verbesserung mittels des validierten IFA-Scores untersucht. Auf Vorschlag des G-BA wurde als Responsekriterium eine Verbesserung um mindestens 15 Prozent der Skalenspannweite herangezogen bzw. eine IFA-Score-Reduzierung um drei Punkte oder mehr. Nach IQWiG-Kriterien zeigt ein solches Responsekriterium einen patientenrelevanten Effekt an. Bei Woche zwölf haben 70 Prozent der Hyftor-Patienten eine solche Verbesserung gezeigt im Vergleich zu 3,1 Prozent der Placebo-Patienten.

Zum Thema Lebensqualitätsverbesserung: In einer Investigator-initiierten Studie, als Hatano 2020 veröffentlicht, an der Plusultra Pharma nicht beteiligt war, wurde Folgendes demonstriert: Nach einer dreimonatigen Behandlung mit Sirolimus konnte eine signifikante Verbesserung auf drei Skalen des Short-Form SF 36 nachgewiesen werden, nämlich Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Radovan. – Wir suchen gerade noch Herrn Knuf, der kurz auf der Liste war, aber jetzt wieder verschollen ist. Ich hätte nämlich eine Frage an den Kliniker gehabt. Ich frage einmal in Richtung der Bänke, bis wir Herrn Knuf gefunden haben, wenn er überhaupt kommt: Haben Sie Fragen zu dem, was Frau Dr. Radovan als Einführung gesagt hat? – Sonst würde ich an den pharmazeutischen Unternehmer die Frage stellen. Vielleicht können Sie uns noch einmal kurz mitnehmen und die Hauptsymptomatik der Erkrankung darstellen und die entstehenden Angiofibrome beschreiben. Vielleicht können Sie auch etwas zur klinischen Einteilung sagen. Das wäre eigentlich eine Frage für den Kliniker. Aber das müssen Sie als pU auch etwas vertieft darstellen können. Wer könnte das für den pU machen? – Herr Dr. Greiner, bitte. – Herr Greiner, wir hören Sie nicht. Ist noch jemand da?

**Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma):** Aus technischen Gründen würde ich etwas dazu sagen. Noch einmal zum Thema faziale Angiofibrome: Es ist wichtig, zu betonen, dass die Patienten wirklich beeinträchtigt sind. Eine Verbesserung in der Symptomatik ist aus unserer Sicht nicht nur kosmetisch, sondern auch für die Patienten relevant, weil die Symptomatik ohne Behandlung zu Sehfunktions- und nasalen Atemfunktionsbeeinträchtigungen führen könnte. Es ist auch wichtig, die Behandlung so früh wie möglich zu beginnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Radovan. – Jetzt hat sich Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gemeldet.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage. Wie schwer waren die Patienten in der Studie betroffen? Die sollten im Einschlusskriterium 3 diese Angiofibrome aufweisen. Aber trotzdem noch einmal die Frage: Wie schwer waren die Patienten betroffenen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. Wer macht das? pU? – Herr Greiner, bitte.

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Die Baseline-Charakteristika im IFA-Score sind auf einer Skalenspannweite von 0 bis 20 mit allen Werten vertreten. Es gibt hier kein Einschlusskriterium gemäß IFA-Score bzw. kein Ausschlusskriterium.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage?

**Frau Bickel:** Okay. Im Durchschnitt? Wie schwer waren die Patienten im Durchschnitt betroffen? Sagen wir einmal, sie hätten nur drei Angiofibrome gehabt. Da ist die Frage: Eine deutliche Verbesserung ist anders zu bewerten, als wenn Sie – ich weiß nicht – 30, 40 gehabt hätten.

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Die Skalenspannweite im IFA-Score geht von 0 bis 20. In der Analyse, die von Frau Dr. Radovan erwähnt worden ist, 15 Prozent der Skalenspannweite entsprechen mindestens drei Punkten der Skala, finden wir, dass über alle Patienten hinweg ohne eine Präferenz eine Verbesserung stattgefunden hat. In diesen gemessenen Respondern gibt es keine Priorisierung, ob mit hohen oder niederen Baseline-Werten eine Verbesserung dieses Responderwertes stattgefunden hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Ja, das nehme ich zur Kenntnis. Das beantwortet meine Frage nicht wirklich, aber gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe es auch nicht so richtig verstanden. Frau Groß, bitte.

**Frau Groß:** Vielen Dank. Ich wollte die gleiche Frage wie Frau Bickel stellen, wie der Schweregrad der eingeschlossenen Patienten in der Studie war. Die wurde auch für mich nicht zufriedenstellend beantwortet. Aber ich würde eine andere Frage anschließen, die damit im Zusammenhang steht. Es geht um die Lebensqualität nach dem DLQI bzw. CDLQI. Die war zu Beginn beim Einschluss in der Studie relativ hoch, also relativ gut, und hat sich im Verlauf der Studie nicht sehr verändert. Das war auch der Zusammenhang mit dem Schweregrad, also inwieweit der Schweregrad der Hauterscheinungen die Lebensqualität einschränkt. Wie hat man das zu bewerten, wenn das zu Beginn der Studie eigentlich nicht so stark eingeschränkt war?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer beantwortet das?

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Ich würde fortfahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Greiner, bitte.

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** In der Tat sind die DLQI- und CDLQI-Werte sehr niedrig. Das entspricht einem guten Gesundheitszustand zu Baseline. Darum war im DLQI mit einem Mittelwert von 2,8 eine Verbesserung aufgrund dieser guten Ausgangswerte über die Behandlung tatsächlich nicht messbar. Wir haben im Dossier ausgeführt, dass der DLQI nicht spezifisch genug ist. Das heißt, er erfasst die Krankheitslast der Patienten in der Indikation nicht mit den entsprechenden Kriterien. Insbesondere die mentale Gesundheit, die durch die fazialen Angiofibrome verursacht wird, wird durch den DLQI nicht genügend erfasst. Darum spiegelt sich dies – – Obwohl der IFA-Score zu Baseline, wie vorhin ausgeführt, sehr hohe Werte der Patienten enthält, korreliert das nicht miteinander. Hingegen erfasst dieses der Short Form 36 mit seinen Kriterien für die mentale Gesundheit sehr wohl. Darum haben wir die Studie von Hatano 2020, die eingangs von Frau Dr. Radovan erwähnt wurde, beschreibend herangezogen. Diese Publikation zeigt, dass, wenn man die Kriterien der mentalen Gesundheit erfasst, durch die Behandlung mit Hyftor eine Verbesserung gezeigt werden kann und gezeigt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Greiner. – Ich stelle fest, Herr Professor Knuf müsste uns jetzt auch hören. Herr Knuf, verstehen Sie uns?

**Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms):** Guten Tag. Ich bitte um Entschuldigung. Wir hatten hier technische Probleme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die haben wir den ganzen Morgen schon.

**Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms):** Ich höre Sie und kann gerne teilnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, dann können auch Fragen an Sie gestellt werden. – Frau Groß, ich frage noch einmal, ist Ihre Frage beantwortet oder möchten Sie noch eine Frage an Herrn Knuf richten?

**Frau Groß:** Danke, die Frage ist vonseiten des pU beantwortet. An Herrn Professor Knuf hätte ich eine andere Frage. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass es sinnvoll wäre, eine Behandlung zu beginnen, wenn die Hauterscheinungen noch nicht so weit fortgeschritten sind, dass das sinnvoll wäre. In diesem Zusammenhang wurde bereits die Frage gestellt, in welchem Schweregrad die Patienten in der Studie Hauterscheinungen hatten. Darauf haben wir keine wirklich gute Antwort bekommen. Wie war der Schweregrad in der Studie einzuschätzen? Vielleicht können Sie dazu ausführen, was die Sinnhaftigkeit der Behandlung bei welchem Schweregrad betrifft.

**Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms):** Es gibt im Prinzip drei Verfahren, die fazialen Angiofibrome therapeutisch anzugehen. Die Indikation wurde gerade mit Blick auf die Lebensqualität genannt. Wichtig ist, zu betonen, dass es nicht um ein kosmetisches Thema geht. Die Betroffenen, die es selber äußern können – bei der tuberösen Sklerose ist das Patientenkollektiv sehr heterogen, auch was die kognitive Leistungsfähigkeit

angeht, von Hochschuldozenten bis hin zu Schwerstbehinderten – kommen mit leichten bis moderaten Veränderungen. Dann bietet sich eine topische mTOR-Inhibition an. Das ist eigentlich nur Sirolimus. Everolimus kommt wegen der fehlenden Lichtstabilität nicht infrage.

Die anderen Verfahren, Lasertechnik und/oder Kürettage mit allen zusätzlichen Optionen, Vereisen und dergleichen, sind im Prinzip nur dann anzuwenden, wenn sehr stark erhabene, knotige Veränderungen vorhanden sind oder die Vaskularisierung weit vorangeschritten ist. Das sollte man meines Erachtens vermeiden, weil das für Patientinnen und Patienten mit einer schweren Mehrfachbehinderung immer auch eine Narkose und ein erhebliches Risiko bedeutet.

Wenn, dann sollte man damit frühzeitig bei leichten bis moderaten Veränderungen anfangen, weil dann das Voranschreiten hin zu sehr starken Expressionen der fazialen Angiofibrome nicht so auftritt. Die Verhinderung mit Magistralrezepturen, die bis dato verwendet werden, ist gut. Im Prinzip ist dann sogar eine Remission zu sehen, sodass ein mehr oder weniger unauffälliges Hautbild erreicht werden kann.

Das geht nicht mehr, wenn Sie moderate bis schwere Veränderungen haben. Dann können Sie höchstens die Rötung etwas eindämmen oder vielleicht die Erhabenheit der Fibrome leicht herunterfahren, aber sie verschwinden dann nicht mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Knuf. – Frau Groß, okay oder Nachfrage?

**Frau Groß:** Das ist okay, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Müller hat eine Nachfrage, die auch um den Komplex ging. Jetzt ist Frau Dörries von der FB an der Reihe.

**Frau Dörries:** Herzlichen Dank. Auch von unserer Seite gibt es Fragen an die Kliniker. Wir haben zwei, die ich nacheinander stellen würde. Die Personen, die zuvor mit Sirolimus in der pivotalen Studie behandelt wurden, konnten in die Langzeitstudie übergehen. Was wir gesehen haben, ist, dass die teilweise, ich sage einmal, im Median 28 Tage behandlungsfrei waren, bevor sie mit der Behandlung in der Langzeitstudie wieder neu gestartet sind. Wenn man sich die Spannweite anschaut, waren einige Patienten sogar 155 Tage behandlungsfrei. Unsere Frage ist zum einen: Inwieweit kann man bei den Patienten, die in der Langzeitstudie weiter behandelt wurden, noch von einer Vorbehandlung sprechen?

Die Frage, die sich daran anschließt, ist: In der Fachinformation steht, dass, wenn die Behandlung nach 12 Wochen nicht anschlägt oder sich ein Behandlungseffekt zeigt, dass die Behandlung mit Sirolimus abgebrochen werden soll. Meine Frage an den Kliniker wäre in dem Kontext: Inwieweit handelt es sich bei Sirolimus um eine Langzeittherapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt ist Frau Dörries eingefroren. Aber Herr Knuf, Sie können schon einmal anfangen.

**Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms):** Ich glaube, da muss man kurz Wohl und Wehe der tuberösen Sklerose-Komplexerkrankung in den klinischen Verläufen noch einmal darlegen. Es ist keine einfach umschriebene Patientengruppe mit klaren, umrissartigen Verläufen, sondern es ist ein Kontinuum von praktisch nicht betroffen bis sehr stark betroffen. Infolgedessen ist es auch ein Kontinuum der Wirksamkeit. Das sehen wir beim systemischen Einsatz von mTOR-Inhibitoren. Das Everolimus, das bei den Riesenzellastrozytom, Angiomyolipom und Epilepsien eingesetzt wird, hat niemals eine vollständig kurierende Wirkung und bedeutet immer, wenn man einen guten Effekt hat – dazu sage ich gleich noch etwas –, eine mehr oder weniger langfristige bis lebenslange Behandlung.

Es fällt mir etwas schwer, „lebenslang“ zu sagen, weil die Erfahrungen mit diesen Therapeutika noch nicht so lang sind. Es gibt durchaus Strategien, Intervall- oder

Sequenztherapien einzusetzen, aber es ist kein kurativer Einsatz. Es gelingt nicht mit mTOR-Inhibitoren, die Tumoren, gleich welcher Art – ich habe gerade zwei andere aufgezählt, das gilt auch für die fazialen Angiofibrome –, so zu kurieren, dass sie verschwinden und man am Ende auf den Einsatz verzichten kann.

Hinsichtlich der Wirksamkeit hat man bei allen Indikationen ein variables Spektrum. Bei den Riesenzellastrozytomen sieht man immer eine Verkleinerung der Tumoren im Hirn. Bei den Angiomyolipomen an den Nieren sieht man tatsächlich auch unter der Therapie in wenigen Einzelfällen sogar einen Tumorprogress, ansonsten immer eine Verkleinerung. Das ist niemals unter 30 Prozent Tumolvolumen abgefallen.

Was wir in kleineren Kollektiven mit Magistralrezepturen in unserem Zentrum gesehen haben, ist: Wenn Sie ein halbes Jahr behandeln und einen deutlichen Rückgang der fazialen Angiofibrome, beispielsweise am IFA-Score gemessen sehen, und Sie pausieren dann für frühestens sechs Wochen oder länger, dann kommt es wieder zu einem Progress der Manifestation, die Sie dann wieder mit der Anwendung herunterdrücken können.

Will heißen: Nach allem, was wir bislang über die Biologie dieser Tumorercheinung bei der tuberösen Sklerose wissen, haben Sie dort, wenn Sie mTOR-Inhibitoren anwenden und keine adjuvante Therapie Richtung Inflammation haben – dahin gehen neue Konzeptionen – dann eine langfristige Behandlungsstrategie anzuwenden. Wie langfristig die ist, das muss man sehen. mTOR-Inhibitoren sind noch nicht in Dekaden angewendet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Knuf. – Frau Dörries, Sie waren eingefroren, deshalb haben wir die Antwort vorgezogen. Nachfrage oder okay?

**Frau Dörries:** Das ist für mich okay, ich bin rechtzeitig wieder „entfroren“, sage ich einmal. Ich habe eine Nachfrage. In der Langzeitstudie hatten 20 Patienten ungefähr eine zeitgleiche Behandlung mit einer topischen mTOR und einer oralen Applikation. Wie schätzen Sie den Effekt auf die Behandlung bzw. auf die Wirksamkeit ein, wenn die Patienten parallel sowohl eine orale als auch eine topische Therapie erhalten?

**Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms):** Man hat zuerst mit der systemischen Therapie angefangen. Man sieht bei den Patientinnen und Patienten, die systemisch behandelt werden, Effekte an der Haut, die allerdings weniger stark ausgeprägt sind, als bei einer topischen Behandlung. Wenn Sie einen Prozentsatz von mir erwarten, muss ich sagen, das ist schwierig zu sagen, weil Sie so eine hohe interindividuelle Varianz der Verläufe haben. Da reichen 20 Patienten wahrlich nicht aus. Sie sind alle sehr unterschiedlich. Dass sie additive oder auch alleinige Effekte durch eine systemische Therapie haben, kann man sicher klar sagen. Einen vollständigen Regress werden Sie allein mit einer systemischen Therapie nicht hinbekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dörries, Frage beantwortet?

**Frau Dörries:** Frage beantwortet. Darf ich noch eine ergänzende Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dörries:** Wie wird der Therapieerfolg in der Praxis gemessen? Sie haben selber gesagt, dass insbesondere, wenn wir in der Therapie eine Pause machen, ein gewisser Progress auftaucht. Woran wird der Therapieerfolg bei diesem fazialen Angiofibromen gemessen? Was liegt dem in der Praxis zugrunde, um eine Einschätzung zu geben?

**Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms):** Ein etabliertes Verfahren ist zum Beispiel der IFA-Score, auch wenn man einschränkend sagen muss, dass er nicht über alle Zweifel erhaben und vollständig etabliert ist. Am Ende ist es auch die Befindlichkeit des Patienten, wie die subjektive Befindlichkeit des Patienten ist. Das muss man auch sagen. Oder Sie machen fotooptische Dokumentationen. Das geht, das kann man im Studienkontext machen. Im praktischen Alltag ist es schon aufwendiger. Aber man kann das im Prinzip über solche Felder vermessen und sagen, je Quadratzentimeter sind so und so viele Fibrome drin

mit einer Rötung von. Aber das Gängigste ist sicher, eine Art IFA-Klassifizierung vorzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Knuf. – Frau Dörries, okay?

**Frau Dörries:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Dann habe ich jetzt Frau Bickel.

**Frau Dr. Müller:** Herr, Hecken, ich glaube, ich wurde übersprungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich dachte, es hätte sich erledigt. Frau Müller, dann sind Sie dran und dann Frau Bickel.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Fragen: Ich will doch noch einmal versuchen, was Frau Bickel und Frau Groß schon versucht haben – das geht an den pharmazeutischen Unternehmer –, ob Sie die Frage wirklich richtig verstanden haben. Es gab technische Probleme. Sie haben beide gefragt: Welche Schweregrade waren zu Baseline zu Studieneinschluss in der Studie? Sie haben darauf geantwortet, dass die Schweregrade von 0 bis 20 waren und dass alle darin waren. Gibt es einen Median oder ein mittleres Maß zu Studieneinschluss? Wenn Sie das haben, wäre es schön, wenn wir das bekommen könnten, dass wir eine Vorstellung davon haben, also zu Baseline, praktisch der Baselinewert bei Studieneinschluss. – Das war das Erste, und dann frage ich gleich noch einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Greiner, bitte.

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Danke schön, Herr Professor Hecken. Danke schön, Frau Müller. Das liefern wir nach. Ich habe den genauen Wert nicht parat. Das liefern wir nach. Es ist im Dossier beschrieben, jedoch nicht mit Median.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Müller noch einmal.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, das habe ich gehofft. Ich habe das Gefühl, das war etwas missverstanden worden. Ich habe noch eine Frage zum IFA-Score. Das wurde von der FB-Med thematisiert und von Professor Knuf ebenfalls erwähnt. Hier hat sich eine deutliche Verbesserung gezeigt. Die Mittelwertdifferenzen haben die Relevanzschwelle von Hedges' g deutlich gerissen. Jetzt ist die Frage zu der Art und Weise, wie das in der Studie erhoben wurde oder festgelegt ist: Größe und Rötung der Angiofibrome sind die Kriterien, die fotografisch erfasst wurden. Sie haben dazu etwas gesagt, Herr Knuf. Wie schätzen Sie das ein? Das geht an den klinischen Experten, an Professor Knuf. Von der Fachberatung Medizin wurde unter anderem kritisiert, dass die Patienten das nicht spüren würden. Wie schätzen Sie diese Änderung in Größe und Rötung ein? – Das ist das eine.

Das Zweite ist, dass es sich hier um japanische Patienten gehandelt hat, die in der Regel eine etwas andere Grundtönung haben, wenn auch eine helle Haut. Würden Sie mögliche Verzerrungen erwarten, wenn man das zur Übertragbarkeit zum deutschen Versorgungskontext bestimmt?

Die dritte Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Die FB-Med hat auch die nicht nachgewiesene Änderungssensitivität dieses IFA-Scores diskutiert. Könnten Sie darauf noch einmal kurz eingehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wir fangen mit Herrn Knuf an. Bitte schön, Herr Professor.

**Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms):** Vielen Dank für die Frage. Natürlich schmerzen faciale Angiofibrome nicht, weil Sie sagen, man spürt die nicht. Die schmerzen nicht. Ich darf Ihnen aber sagen, wir sind ein großes tuberöses Sklerose-Zentrum – ich muss doch etwas anekdotisch antworten – mit über 90 kontinuierlich fest angebundene Patientinnen und Patienten in Worms, aber auch aus der Selbsthilfe, dass die



Anfragen, ob es eine therapeutische Option für die Erscheinung im Gesicht gib, sehr häufig sind. Das ist für die Patienten ein treibendes Motiv. Die Angiomyolipome an den Nieren, merken Sie in der Tat nicht, es sei denn, die rupturierten und führen zu einem dramatischen Verlauf.

Das gilt auch für die subependymalen Knötchen oder Riesenzellastrozytome. Wenn sie keine Liquorzirkulationstörungen haben, stören die nicht. Das ist eher etwas, das den Mediziner oder die Medizinerin beunruhigt. Insofern muss man sagen, nein, Schmerz liegt nicht vor. Aber eine erhebliche Befindlichkeits- oder Lebensqualitätsstörung liegt auf jeden Fall vor. Es gibt sogar Patientinnen und Patienten, die über die Eigendiagnose faziale Angiofibrome zur Diagnose tuberöse Sklerose gekommen sind, weil sie gegoogelt haben, was Ihnen vielleicht illustriert, dass das von Bedeutung ist.

Wir haben in unserem Zentrum eine Dissertation angefertigt, die ich bedauerlicherweise – vielleicht muss ich das tatsächlich einmal nachholen – nie publiziert und dort gesehen habe, dass die Rötung deutlich zurückgeht, also in einem, wenn Sie so wollen, kaukasischen Patientenkollektiv dargelegt, dass die Rötung deutlich zurückgeht und sich auch die Erhabenheit, die knotige Struktur verändern lässt. Der Kritikpunkt oder die Limitation in dieser Dissertation war, dass wir die mit moderat betroffenen Patienten durchgeführt haben, weniger mit leicht bis moderaten, sodass man zwar Effekte gesehen hat, aber vielleicht nicht in dem Ausmaß, wie man sie gesehen hätte, wenn man früher anfängt. Die Sinnhaftigkeit des Ganzen würde ich auch für kaukasische Patientinnen und Patienten vollständig unterstreichen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann haben wir noch den pU ergänzend.

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Dem IFA-Score liegt die Validierungsstudie zugrunde, von Dr. Dill und Mitarbeitern 2022 veröffentlicht. Zur kritisierten Änderungssensitivität ist zu sagen, dass eine Onlineschulung vorliegt, die standardisiert ist und eventuell teilweise diese fehlende Änderungssensitivität über die Bilder zu verschiedenen Ethnien – das ist ein Punkt – nivellieren kann. Ebenso sollten die Ethnien und die kritisierte Farbeinstellung am Monitor über visuelle Farbvergleichsskalen möglichst homogen sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Greiner. – Frau Müller, sind Ihre Fragen beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, soweit es geht wahrscheinlich. Ich habe mitgenommen, dass Änderungssensitivitätsbestimmung im engeren Sinne eigentlich nicht vorliegt, aber dass Sie diese durch die Onlineschulung teilweise ersetzt sehen. – An Professor Knuf auch vielen Dank. Ich habe von Ihnen gehört, dass Sie auch Daten zu kaukasischen Patienten haben, die aber nicht veröffentlicht wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Die Fachberatung Medizin kritisiert in der Nutzenwertung auch, dass Angaben fehlen, wie viele Personen aus dem IRC oder dem Prüfpersonal bei der Begutachtung der Fotografien beteiligt waren, dass damit unklar war, wie mit einer möglichen widersprüchlichen Bewertung im Sinne einer Konsensfindung umgegangen wurde. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu noch etwas sagen. Dann habe ich die Frage: Warum ist die Studie nur in Japan durchgeführt worden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Greiner, bitte.

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Zur ersten Frage: Es sind drei IRC-Mitglieder, die randomisiert a priori zugeteilt wurden und die unabhängig voneinander beurteilt haben. Beantwortet das die Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Drei waren es, sowohl vorher als auch nachher, wenn ich das richtig verstanden habe, ja?

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Richtig. Sie wurden randomisiert zugeteilt und haben unabhängig voneinander beurteilt.

**Frau Bickel:** Randomisiert zugeteilt. Wenn ich das quasi zu Baseline beurteilt habe, habe ich, wenn ich da hineinrandomisiert wurde, das zum Ende ausgewertet.

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Ja.

**Frau Bickel:** Das ist richtig, okay. Wie ging das mit der Konsensfindung? Falls es da Widersprüche gab, gab es dazu noch Angaben?

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Das müsste ich nachschauen. Dazu habe ich keine Angaben im Kopf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das müssten Sie noch einmal nachschauen. Wir hatten eben etwas, das nachgeliefert werden muss. Es könnte sein, dass wir drei hatten. Der eine sagt, es ist besser, der andere sagt, es hat sich keine Veränderung ergeben, und der andere sagt, es ist schlechter geworden, dann wird es gemittelt. Dazu bekommen wir von Ihnen noch etwas, Herr Greiner. – Frau Bickel, Sie hatten noch einen zweiten Teil der Frage.

**Frau Bickel:** Ja. Warum nur in Japan? Das war meine Frage.

**Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma):** Ich kann die Frage übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Radovan, bitte.

**Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma):** Die erste weltweite Zulassung für Hyftor haben wir in Japan durch die Sakigake-Prozedur bekommen. Wie schon erwähnt, hat Hyftor einen Orphan-Status. Für die EMA-Zulassung wurde die Extrapolation zu der kaukasischen Population anerkannt, weil wir keine Unterschiede zwischen japanischen und europäischen Patienten gesehen haben. Das ist der Hintergrund. Die Studien wurden von unserer Muttergesellschaft Nobelpharma durchgeführt. Das ist die Vorgeschichte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das nehmen wir zur Kenntnis. – Herr Bartmann.

**Herr Dr. Bartmann:** Schönen guten Tag! Ich habe noch eine Frage zu den Nebenwirkungen, die dokumentiert sind. Es zeigt sich nur bei den Hauterkrankungen und dem Unterhautzellgewebe bzw. im PT trockene Haut ein signifikanter Unterschied. Wir gehen davon aus, dass das kein schweres unerwünschtes Ereignis ist, wollten aber noch einmal nachfragen, wie Sie das einschätzen und ob das mit der Zuordnung zu den Nebenwirkungen so eindeutig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Knuf, können Sie das einschätzen? Oder der pU?

**Herr Prof. Dr. Knuf (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Worms):** Ich kann zur flächendeckenden, mittelfristigen Anwendung von Hyftor nicht viel sagen, weil es gerade am Start ist. Aber ich kann etwas zur Magistralanwendung von Sirolimus topisch sagen. Das wird in aller Regel – in aller Regel heißt sehr gut – vertragen. Warum sage ich „in aller Regel“? Bei jenen Patientinnen und Patienten, die wenig reflektiert eigeninitiativ agieren, kann es zu Dislokationen der Salbe ins Auge oder auch in die Mundhöhle kommen, was unangenehme Lokalreaktionen im Sinne von Rötungen hervorruft. Ansonsten ist auch die trockene Haut im Prinzip als leichtgradig einzuschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Knuf. Gibt es dazu Ergänzungen vom pU? Ich meine, es wäre ausreichend, Herr Bartmann. – Herr Greiner, wollten Sie noch ergänzen?

**Herr Dr. Greiner (Plusultra pharma):** Ja, danke schön, Herr Professor Hecken. Es gab in der RCT-Studie NPC-12G-1 keine Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Es gab keine schweren Ereignisse. Insofern war das Verträglichkeitsprofil mit dem im Kontrollarm mit Placebo vergleichbar, also mit dem Vehikelgel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bartmann, Frage beantwortet?

**Herr Dr. Bartmann:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Keine? Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Ich nehme an, Sie machen das, Frau Radovan. Frau Müller hat gerade noch geschrieben: Schweregrad Baseline in der pivotalen Studie, medianen Mittelwert zusätzlich zu dem zweiten Punkt, über den wir gesprochen haben. Das sind die beiden Dinge, die wir uns gerne noch anschauen würden. Das müsste aber bis Ende der Woche bei uns eingegangen sein. Frau Dr. Radovan, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Radovan (Plusultra pharma):** Vielen Dank. – Ich möchte zum Schluss noch einmal alle wichtigen Punkte zusammenfassen. Hyftor ist das erste zugelassene Medikament für die Behandlung der mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibrome. Darüber hinaus zeigt Hyftor eine sehr gute und dauerhafte Wirksamkeit sowie Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit. Damit bietet Sirolimus-Gel 2 mg/g für topische Anwendung einen medizinischen Fortschritt und eine patientenrelevante Verbesserung der Versorgung in der Indikation. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese kurze Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Herrn Professor Knuf, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und uns Antworten gegeben haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:46