

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sirolimus 2 mg/g Gel (Hyftor)

Plusultra pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 17.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	10
Tabelle 1-8: Übersicht über die Einstufung des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber der zVT auf Endpunktebene	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Faziale Angiofibrome bei tuberöser Sklerose.....	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFA	Index for Facial Angiofibromas
KI	Konfidenzintervall
mTORC	Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin Complex
n.k.	nicht kontrolliert
PT	Preferred Term
RR	Relatives Risiko
SEGA	Subependymales Riesenzellastrozytom
SOC	System Organ Class
UE	Unerwünschtes Ereignis
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
TSC	Tuberöse Sklerosekomplex
VEGF	Vascular endothelial growth factor
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Plusultra pharma GmbH
Anschrift:	Fritz-Vomfelde-Straße 36 40547 Düsseldorf

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Plusultra pharma GmbH
Anschrift:	Fritz-Vomfelde-Straße 36 40547 Düsseldorf

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sirolimus
Handelsname:	Hyftor
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen.
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	27058
Pharmazentralnummer (PZN)	01880572
ICD-10-GM-Code	Q85.1
Alpha-ID	I75171 (Bourneville-Krankheit), I181731(Bourneville-Pringle-Syndrom), I16624 (Bourneville-Syndrom), I16625 (Tuberöse Sklerose), I118295 (Tuberöse Sklerose-Komplex)

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Hyftor wird angewendet zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter.	15.05.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Fall, dass Hyftor 2 mg/g Gel nicht als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt würde, wurde beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 25. April 2023 statt (Vorgang: 2023-B-032). In diesem wurde „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Aufgrund der Zulassung von Hyftor 2 mg/g Gel als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist diese Festlegung nicht mehr relevant.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel zur Behandlung des fazialen Angiofibroms bei Erwachsenen und Kindern mit tuberösem Sklerosekomplex erfolgt auf der Basis der Zulassungsstudien NPC-12G-1 und OSD-001-001. Diese Studien untersuchten Hyftor 2 mg/g Gel im Vergleich zu Placebo. Ergänzend wird die offene, nicht kontrollierte Langzeitstudie NPC-12G-2, die die Langzeitanwendung von Hyftor 2 mg/g Gel über 52 Wochen für Wirksamkeit und 104 Wochen für Sicherheit dokumentierte, herangezogen. Da es sich bei Hyftor 2 mg/g Gel um ein Orphan Drug handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel zur Behandlung des fazialen Angiofibroms bei Erwachsenen und Kindern mit tuberösem Sklerosekomplex erfolgt auf der Basis der Zulassungsstudien NPC-12G-1 und OSD-001-001. Diese Studien untersuchten Hyftor 2 mg/g Gel im Vergleich zu Placebo. Ergänzend wird die offene, nicht kontrollierte Langzeitstudie NPC-12G-2, die die Langzeitanwendung von Hyftor 2 mg/g Gel über 52 Wochen für Wirksamkeit und 104 Wochen für Sicherheit dokumentierte, herangezogen.

Die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2 lassen sich vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. An den Studien nahmen zwar ausschließlich japanische Patienten teil, die Ähnlichkeit der Studienpatienten mit den Patienten des deutschen Versorgungskontextes ist aber aufgrund der besonderen genetischen und klinischen Merkmale der tuberösen Sklerose, die international vergleichbar sind, in ausreichender Weise gegeben.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Hyftor 2 mg/g Gel im Vergleich zur zVT auf Basis der Zulassungsstudien ist in Tabelle 1-8 zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Übersicht über die Einstufung des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Hyftor 2 mg/g; Placebo Anteil der Patienten mit Ereignis (%) ^a	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo RR [95 %-KI], p-Wert ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität^b			
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	Keine Ereignisse		Nicht belegt
Morbidität			
Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome			Beträchtlich
NPC-12G-1	60,0; 0,0	39,43 [2,48; 626,22], 0,0092	
OSD-001-001	100,0; 25,0	3,57 [1,47; 8,69], 0,0050	
NPC-12G-2	73,1; n.k.	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Hyftor 2 mg/g; Placebo Anteil der Patienten mit Ereignis (%) ^a	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo RR [95 %-KI], p-Wert ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA			Beträchtlich
NPC-12G-1	93,3; 31,3	2,99 [1,77; 5,04], <0,0001	
Verbesserungen der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf			Nicht belegt
NPC-12G-1	25,0; 40,0	0,63 [0,08; 4,66], 0,6465	
NPC-12G-2	72,2; n.k.	-	
Verbesserungen der Plaques auf dem Kopf			Gering
NPC-12G-1	46,2; 6,3	7,38 [1,01; 53,83], 0,0485	
NPC-12G-2	63,8; n.k.	-	
Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse			
Jegliche unerwünschte Ereignisse			Nicht belegt ^c
NPC-12G-1	90,0; 68,8	1,31 [1,01; 1,70], 0,0442	
OSD-001-001	87,5; 58,3	1,50 [0,87; 2,59], 0,1445	
NPC-12G-2	91,5; n.k.	-	
Schwere unerwünschte Ereignisse			Nicht belegt
NPC-12G-1	0,0; 0,0	-	
OSD-001-001	12,5; 0,0	4,41 [0,20; 95,97], 0,3449	
NPC-12G-2	6,4; n.k.	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			Nicht belegt
NPC-12G-1	3,3; 0,0	3,20 [0,14; 75,52], 0,4713	
OSD-001-001	12,5; 8,3	1,50 [0,11; 20,68], 0,7620	
NPC-12G-2	9,6; n.k.	-	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten			Nicht belegt
NPC-12G-1	0,0; 0,0	-	
OSD-001-001	0,0; 0,0	-	
NPC-12G-2	2,1; n.k.	-	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			Geringerer Nutzen, Ausmaß: Gering
NPC-12G-1	80,0; 46,9	1,71 [1,17; 2,57], 0,0106	
OSD-001-001	87,5; 25,0	3,50 [1,27; 9,65], 0,0154	
NPC-12G-2	85,1; n.k.	-	
Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Geringerer Nutzen, Ausmaß: Gering
NPC-12G-1	63,3; 25,0	2,53 [1,31; 4,90], 0,0057	
OSD-001-001	87,5; 8,3	10,50 [1,58; 69,83], 0,0150	
NPC-12G-2	86,2; n.k.	-	
Unerwünschte Ereignisse mit dem PT Trockene Haut			Nachteil, klinisch nicht relevant

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Hyftor 2 mg/g; Placebo Anteil der Patienten mit Ereignis (%) ^a	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo RR [95 %-KI], p-Wert ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	36,7; 12,5 50,0; 8,3 37,2; n.k.	2,93 [1,05; 8,22], 0,0406 6,00 [0,81; 44,35], 0,0792 -	
<p>a: Dargestellt sind die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 zu Woche 12 sowie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 zu Woche 52</p> <p>b: Erhoben über UE</p> <p>c: Zwar liegt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Hyftor vor, da der Effekt aber nur geringfügig ist, führt dies zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n.k.: nicht kontrolliert; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Mortalität

In den Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2 verstarb kein Patient. Für den Endpunkt Mortalität ist der **Zusatznutzen** von Hyftor gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Morbidität***Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome***

Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001, wobei unterschiedliche jedoch gleichermaßen relevante Bewertungskriterien zur Beurteilung der Verbesserung in den beiden Studien herangezogen wurden.

Bei 60,0 % der Hyftor-Patienten und bei keinem Placebo-Patienten wurde eine kombinierte Verbesserung der Angiofibrome gemäß IRC-Beurteilung zum Behandlungsende (Woche 12) der Studie NPC-12G-1 berichtet. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 39,43 [2,48; 626,22], p=0,0092). Das stellt eine beträchtliche, für die Patienten sehr relevante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer kombinierten Verbesserung der Angiofibrome durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel dar.

In der Auswertung der Einzelkomponenten des Endpunkts kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zeigten sich analoge, d. h. gleichgerichtete Effekte: Sowohl für die Komponente Verbesserung in der Größe der Angiofibrome als auch für die Röte der Angiofibrome liegen zu Woche 12 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel vor (RR [95 %-KI]: 19,20 [2,73; 135,10], p=0,0030 bzw. RR [95 %-KI]: 26,64 [1,65; 430,79], p=0,0208). Somit sind die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts Verbesserung der Angiofibrome insgesamt konsistent und zeigen eine deutliche Verbesserung durch Hyftor 2 mg/g Gel auf.

In der Studie OSD-001-001 wurde zum Behandlungsende (Woche 12) bei 100,0 % der Hyftor-Patienten und bei 25,0 % der Placebo-Patienten eine kombinierte Verbesserung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Angiofibrome durch die Prüfarzte berichtet. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 3,57 [1,47; 8,69], p=0,0050). Das stellt eine beträchtliche, für die Patienten sehr relevante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer kombinierten Verbesserung der Angiofibrome durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel dar.

Auch in der Auswertung der Einzelkomponenten des Endpunkts kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zeigten sich analoge, d. h. gleichgerichtete Effekte: Für die Komponente Verbesserung in der Größe der Angiofibrome liegt zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 3,50 [1,26; 9,65], p=0,0155) vor. Für die Komponente Verbesserung in der Röte der Angiofibrome besteht zu Woche 12 ein numerischer Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 13,24 [0,81; 215,23], p=0,0695). Insgesamt sind die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts somit konsistent und zeigen eine deutliche Verbesserung durch Hyftor 2 mg/g Gel auf.

Wie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 belegen, kann durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel eine langfristige kombinierte Verbesserung der Angiofibrome erreicht werden. Der Anteil der Patienten mit einer kombinierten Verbesserung der Angiofibrome nach 52 Wochen betrug 73,1 % (Verbesserung in der Größe der Angiofibrome: 75,3 %; Verbesserung in der Röte der Angiofibrome: 40,9 %). Insbesondere zeigt sich die Langzeitwirksamkeit von Hyftor 2 mg/g Gel in der Auswertung der kombinierten Verbesserung der Angiofibrome bei Patienten, die bereits in der Studie NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten. In der Studie NPC-12G-2 zeigten sich zu Woche 52 bei 70,0 % der bereits zuvor mit Hyftor 2 mg/g Gel behandelten Patienten eine kombinierte Verbesserung der Angiofibrome.

Durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung verzeichnet. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome ein **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß** von Hyftor gegenüber der zVT.

Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA

Eine Verbesserung der Angiofibrome gemäß Index for Facial Angiofibromas (IFA) anhand der IEC-Beurteilung wurde in der Studie NPC-12G-1 zum Behandlungsende (Woche 12) bei 93,3 % der Hyftor-Patienten und bei 31,3 % der Placebo-Patienten berichtet. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 2,99 [1,77; 5,04], p≤0,0001). Das stellt eine für die Patienten sehr relevante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel dar.

Durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung erzielt. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA ein **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß** von Hyftor gegenüber der zVT.

Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf

Eine Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf gemäß IRC-Beurteilung wurde in der Studie NPC-12G-1 zum Behandlungsende (Woche 12) bei 25,0 % der Hyftor-Patienten und bei 40,0 % der Placebo-Patienten mit hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf zu Studienbeginn berichtet. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,63 [95 %-KI: 0,08; 4,66], p=0,6465).

Wie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 belegen, kann durch die langfristige Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel eine Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf erreicht werden. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf nach 52 Wochen betrug 72,2 %.

Für den Endpunkt Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf ist ein **Zusatznutzen** von Hyftor gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Verbesserung der Plaques auf dem Kopf

Eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf gemäß IRC-Beurteilung wurde in der Studie NPC-12G-1 zum Behandlungsende (Woche 12) bei 46,2 % der Hyftor-Patienten und bei 6,3 % der Placebo-Patienten mit Plaques auf dem Kopf zu Studienbeginn berichtet. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 7,38 [1,01; 53,83], p=0,0485). Das stellt eine für die Patienten sehr relevante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Plaques auf dem Kopf durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel dar.

Wie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 belegen, kann durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel eine langfristige Verbesserung der Plaques auf dem Kopf erreicht werden. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Plaques auf dem Kopf nach 52 Wochen betrug 63,8 %. Insbesondere zeigt sich die Langzeitwirksamkeit von Hyftor 2 mg/g Gel in der Auswertung der Verbesserung der Plaques auf dem Kopf bei Patienten, die bereits in der Studie NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten. In der Studie NPC-12G-2 zeigten sich zu Woche 52 bei 84,6 % der bereits zuvor mit Hyftor 2 mg/g Gel behandelten Patienten eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf.

Durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel wird eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung erzielt. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Verbesserung der Plaques auf dem Kopf ein **Zusatznutzen von geringem Ausmaß** von Hyftor gegenüber der zVT.

Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich UE zeigten sich in der Studie NPC-12G-1 nur wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden nicht berichtet. SUE traten lediglich bei einem Hyftor-Patienten auf. Die Auswertung jeglicher UE zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 1,31 [1,01; 1,70], p=0,0442). Da der Effekt aber nur geringfügig ist, führt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dies zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“. Hinsichtlich UE von besonderem Interesse (RR [95 %-KI]: 1,71 [1,17; 2,57], p=0,0106) sowie UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR [95 %-KI]: 2,53 [1,31; 4,90], 0,0057) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel. Die Auswertung der UE mit dem PT Trockene Haut aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 2,93 [1,05; 8,22], p=0,0406). Da der Effekt aber nur geringfügig ist, führt dies zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“.

Auch in der Studie OSD-001-001 zeigten sich nur wenige Unterschiede hinsichtlich UE zwischen den Behandlungsgruppen. UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden nicht berichtet. Schwere UE zeigten sich lediglich bei einem Hyftor-Patienten. In beiden Behandlungsarmen zeigten sich bei je einem Patienten SUE. Die Auswertung jeglicher UE zeigt keinen Behandlungsunterschied (RR [95 %-KI]: 1,50 [0,87; 2,59], p=0,1445). Hinsichtlich UE von besonderem Interesse (RR [95 %-KI]: 3,50 [1,27; 9,65], p=0,0154) sowie UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR [95 %-KI]: 10,50 [1,58; 69,83], p=0,0150) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Hyftor.

Für UE von besonderem Interesse sowie für UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes liegt demnach gemäß der Ergebnisse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 jeweils ein geringerer Nutzen durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel im Vergleich zur zVT vor. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der beiden Studien dennoch die gute Verträglichkeit von Hyftor 2 mg/g Gel im Vergleich zur zVT.

Wie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 belegen, bleibt die gute Verträglichkeit auch bei einer langfristigen Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel erhalten.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zu UE ist der **Zusatznutzen** von Hyftor gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen

Insgesamt ergibt sich auf dem Nachweis der langfristig hohen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit zur Verbesserung der fazialen Angiofibrome in den Zulassungsstudien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 und der Dosisfindungsstudie OSD-001-001 sowie durch die Deckung des therapeutischen Bedarfs für Hyftor 2 mg/g Gel ein Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß im Vergleich zur zVT. Dieser Zusatznutzen basiert auf der deutlichen, für die Patienten klinisch relevanten und statistisch signifikanten kombinierten Verbesserung der fazialen Angiofibrome, sowie der deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung der Plaques auf dem Kopf. Diesen Vorteilen von Hyftor 2 mg/g Gel in der Endpunktkategorie Morbidität stehen keinerlei relevante Nachteile in den Kategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber.

Die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2 zeigen, dass durch Hyftor 2 mg/g Gel eine effektive Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

möglich ist. Durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel kann eine schnelle Verbesserung sowohl in Röte als auch Größe fazialer Angiofibrome erreicht werden. Im Vergleich zur Behandlung mit der zVT stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Zusätzlich kann durch Hyftor 2 mg/g Gel eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf erzielt werden. Die Dauerhaftigkeit der Wirksamkeit wird durch die Ergebnisse der Langzeitstudie NPC-12G-2 bestätigt. Für die Kategorie Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß von Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber der zVT. Darüber hinaus konnte mit den differenzierten Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des SF-36 eine signifikant verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität in den drei Skalenwerten Vitalität, soziale Funktion und psychische Gesundheit nach drei Monaten Behandlung gegenüber Baseline gezeigt werden.

Weiterhin belegen die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2, dass die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel für Betroffene allgemein gut verträglich ist. In den Studien NPC-12G-1 wurden keine UE, die zum Therapieabbruch führen, beobachtet. Schwere UE wurden in der Studie NPC-12G-1 ebenfalls nicht und in der Studie OSD-001-001 nur bei einem Patienten berichtet. SUE traten unter der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel lediglich je bei einem Patienten der Studie NPC-12G-1 und der Studie OSD-001-001 auf. Auf die anhand der UE von besonderem Interesse untersuchten Nebenwirkungen kann mittels der in der Fachinformation beschriebenen Maßnahmen adäquat reagiert werden; dies gilt auch für die im Vergleich zur zVT unter Hyftor 2 mg/g Gel häufiger beobachteten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Wie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 belegen, bleibt die gute Verträglichkeit auch bei einer langfristigen Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel erhalten.

Auch die Befragung zur Patientenzufriedenheit in der Studie NPC-12G-2 unterstreicht die gute Verträglichkeit der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel – knapp 90% der Patienten waren extrem zufrieden oder zufrieden mit der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel. Hyftor 2 mg/g Gel zeigt somit ein mit der zVT vergleichbares Verträglichkeitsprofil ohne Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ist somit ein Zusatznutzen von Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber der zVT nicht belegt.

Darüber hinaus ergibt sich der Zusatznutzen für Hyftor 2 mg/g Gel aus dem bisher ungedeckten Bedarf im AWG:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs durch Hyftor 2 mg/g Gel als erstes zugelassenes Arzneimittel in einer seltenen Erkrankung, bei der bislang nur off-label Therapien zur Verfügung stehen.
- Wirksame und zugleich schmerzfreie Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber chirurgischen Verfahren wie z.B. der Lasertherapie oder Dermabrasion. Chirurgische Verfahren müssen zum Einen aufgrund der hohen Rezidivrate wiederholt angewendet werden und kommen zum Anderen aufgrund der schmerzhaften, invasiven Art und der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Notwendigkeit für eine mindestens lokale Anästhesie insbesondere bei Kindern nur selten in Frage.

- Qualitätsgesicherte und somit hinsichtlich der Wirksamkeit standardisierte Anwendung mit Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber den off-label Hyftor-Anwendungen. Topische off-label Hyftor-Anwendungen werden in der Apotheke patientenindividuell und ohne standardisierte Herstellungsformel angemischt, wodurch keine dauerhaft gleichbleibende und verlässliche Wirksamkeit garantiert werden kann.
- Einfache, bequeme und verlässlich wirksame Anwendung von Hyftor 2 mg/g Gel zuhause durch den Patienten. Dies kann zu einer langfristigen Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen. Schlussendlich kann dadurch einer Verschlimmerung der AF im Zeitverlauf und somit ggf. der Notwendigkeit für den Einsatz chirurgischer Verfahren im weiteren Verlauf vorgebeugt werden.
- Schließung der bisherigen Unterversorgung mit Hyftor 2 mg/g Gel. Bei chirurgischen Verfahren waren Patienten bislang auf eine Behandlung in spezialisierten Zentren angewiesen, was auch einen zeitlichen Aufwand für die Patienten bedeutete. Bei der Therapie mit topischen off-label Hyftor-Anwendungen waren Patienten bislang auf die Bereitschaft einer Apotheke, den Wirkstoff einzukaufen und anzumischen, angewiesen. Die Patienten hatten dennoch keine Verlässlichkeit, jedes Mal eine gleich wirksame off-label Hyftor-Anwendung zu erhalten. Mit Hyftor 2 mg/g Gel als neue Therapieoption fallen diese Einschränkungen weg. Somit trägt Hyftor 2 mg/g Gel zu einer verbesserten Versorgung der Patienten bei.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Der tuberöse Sklerosekomplex (TSC) ist eine seltene autosomal dominante genetische Erkrankung, die das Wachstum von gutartigen Tumoren im ganzen Körper verursacht.

TSC kann jedes Organsystem betreffen, Tumore können sich über das gesamte Leben der betroffenen Patienten hinweg auf der Haut und in lebensnotwendigen Organen wie dem Gehirn, der Niere, der Lunge und dem Herzen entwickeln. Da es sich um gutartige Tumore handelt, kommt es nicht zur Metastasierung, jedoch kann das stetige Wachstum der Tumore das betroffene Gewebe bzw. Organ schädigen und seine Funktion einschränken. Tumore im Gehirn können zu Verhaltensauffälligkeiten und neurologischen Symptomen wie Autismus, geistiger Behinderung und Epilepsie führen.

Fast alle Patienten mit TSC erleiden Hautanomalien wie faziale Angiofibrome, hypomelanotische Maculae („Eschenlaubflecken“), fibröse Plaques, Shagreen-Patches und unguale Fibrome. Dabei ist das faziale Angiofibrom eines der am häufigsten auftretenden Hautläsionen: etwa 57 % bis 75 % der Patienten entwickeln ein faziales Angiofibrom im Laufe ihres Lebens.

Faziale Angiofibrome werden durch eine Vermehrung von Hautbindegewebe und Blutgefäßbestandteilen im Gesicht verursacht. Es handelt sich um rosafarbene oder rötliche Beulen auf den Wangen, der Nase und dem Kinn (Abbildung 1-1), die meist als spinnenartige angioma-toide Läsion in einer symmetrischen „Schmetterlingsform“ zentral im Gesicht auftreten. Ohne Behandlung können sie erhebliche Entstellungen, Blutungen, Juckreiz und Hautrötungen verursachen.



Abbildung 1-1: Faziale Angiofibrome bei tuberöser Sklerose

Ursachen

In der Mehrzahl der Fälle tritt TSC sporadisch als neue Mutation auf. Mutationen in den Genen TSC1 und TSC2, welche jeweils die Proteine Hamartin bzw. Tuberin kodieren, führen zu einer Dysfunktion des Hamartin-Tuberin-Komplexes. Dieser ist normalerweise an der Inhibierung des mammalian target of rapamycin (mTOR)-Komplexes 1 (mTORC1) beteiligt.

Wie fast alle Symptome des TSC ist das Auftreten von Angiofibromen auf die Aktivierung von mTORC1 zurückzuführen. mTOR ist eine Serin-/Threonin-spezifische Proteinkinase, die Zellwachstum, -proliferation und -überleben reguliert. Die Fehlfunktion von Hamartin und Tuberin löst die konstitutive Aktivierung des mTOR-Signalwegs aus, was zu einer anormalen Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen führt. Dies wiederum hat die Bildung gutartiger Tumore, sogenannter Hamartome, in verschiedenen Zellgeweben und Organen zur Folge, welche bei anhaltendem Wachstum die betroffenen Gewebe und Organe schädigen können.

Natürlicher Verlauf der Erkrankung und Auswirkungen

Faziale Angiofibrome treten meist ab einem Alter von zwei bis fünf Jahren auf. Ohne Behandlung breiten sich Angiofibrome sowohl in ihrer Größe als auch Anzahl bis ins späte Jugendalter aus und können erhebliche Entstellungen, Blutungen, Juckreiz und Hautrötungen verursachen.

Angiofibrome können ein bedeutendes Problem für Patienten darstellen und die Lebensqualität beeinflussen. Zwar beeinträchtigen Angiofibrome normalerweise nicht die physiologische Funktion der betroffenen Gebiete. Dennoch berichten Fallstudien von Patienten mit schweren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entstellungen im Gesicht aufgrund von Angiofibromen, die zu Einschränkungen beim Atmen, Essen, Sprechen oder Sehen führten.

Angiofibrome, insbesondere große, intensiv gerötete Läsionen, sind im Gesicht deutlich sichtbar und stellen starke und unter Umständen optisch entstellende Veränderungen dar, die das Selbstbild beeinflussen und die Fremdwahrnehmung bestimmen können. Aus diesem Grund können Angiofibrome auch ohne physiologische Auswirkungen erhebliche psychologische Auswirkungen auf Patienten haben ihre emotionale Belastung erhöhen und zu sozialer Isolation oder Marginalisierung führen.

Geschlechts- oder altersspezifische Besonderheiten

Es gibt keine dokumentierten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Angiofibromen nach Geschlecht, Abstammung oder ethnischer Herkunft.

Während die ersten Symptome des TSC typischerweise bereits kurz nach der Geburt sichtbar werden, treten erste Angiofibrome meist im frühen Kindheitsalter auf. Unbehandelte Angiofibrome nehmen im Laufe des Kindes- und Jugendalters sowohl in ihrer Größe als auch ihrer Anzahl zu. Im Erwachsenenalter wachsen Angiofibrome in der Regel langsamer oder verändern sich nur geringfügig

Klinische Berichte deuten darauf hin, dass bei Angiofibromen im Kindesalter deutlich häufiger eine Vergrößerung der kleinen Blutgefäße auftritt als bei Angiofibromen im Erwachsenenalter. Letztere sind dagegen durch mehr verdickte Kollagenfasern in der Dermis gekennzeichnet. Weitere altersspezifische Unterschiede sind nicht bekannt.

Zielpopulation und derzeitige Behandlungsoptionen

Die gegenwärtigen Behandlungsoptionen für faziale Angiofibrome sind Laser- und chirurgische Therapien. Dazu zählen Dermabrasion, Lasertherapie, Exzision von Radiofrequenzablation und Elektrokoagulation. Diese Therapien können gute Resultate erzielen, vor allem bei sehr stark ausgeprägten Angiofibromen, jedoch sind sie ebenso invasiv und schmerzhaft und bergen das Risiko des Auftretens hypertropher Narben, Pigmentstörungen und postoperativer Infektionen

Bei sehr jungen Patienten oder solchen mit Lernschwäche oder Mehrfachbehinderte kann mitunter keine lokale Anästhesie durchgeführt werden. In solchen Fällen ist eine Vollnarkose notwendig, um den Eingriff vorzunehmen, welche wiederum eigene Komplikationsrisiken mit sich bringt. Auch benötigen diese Patienten oft besondere Betreuung, Vorsorge und Nachbeobachtung, sodass eine stationäre Behandlung unerlässlich ist

Angiofibrome kehren nach Beendigung einer Behandlung häufig wieder. Laser- und chirurgische Therapien stellen daher keine kurative Behandlungsoption dar, sondern müssen bei jedem Wiederauftritt der Hautläsion wiederholt werden. Mit jeder neuen Anwendung steigen auch die damit verbundenen Risiken.

Aus diesen Gründen werden Laser- und chirurgische Therapien im Therapiealltag nur gering zur Behandlung des fazialen Angiofibroms eingesetzt. In einer retrospektiven Analyse von 2.057 Patienten mit TSC, davon 1.329 mit Angiofibrom, aus den Vereinigten Staaten wurde festgestellt, dass lediglich 17,1 % der Patienten eine Lasertherapie zur Entfernung fazialer Angiofibrome erhielten; 2,6 % der Patienten hatten sich einer abrasiven Therapie unterzogen. Weitere 24,8 % bzw. 12,3 % wandten einen mTOR-Inhibitor (Sirolimus) als topische bzw. systemische Therapie an, um Angiofibrome oder andere TSC-Symptome zu lindern. Ein großer Teil der Patienten (44,6 %) erhielt keinerlei Behandlung zur Verringerung ihres Angiofibroms. Diese Zahlen erscheinen auch für den deutschen Versorgungskontext realistisch: insbesondere ein mangelnder Zugang zu Therapien und die Angewiesenheit auf Behandlungen in spezialisierten Zentren machen eine generelle Unterversorgung plausibel.

Die Zielpopulation für Hyftor™ 2 mg/g Gel sind mit tuberöser Sklerose assoziierte faziale Angiofibrome bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Jahren und älter. Die definitive Diagnose erfolgt gemäß der Diagnosekriterien für TSC mit drei oder mehr Angiofibrompapeln im Gesicht. Gleichwenn sich das Nutzen-Risiko Profil der Laser- oder chirurgischen Therapie in den wenigsten Fällen als günstig oder annehmbar erweist, gibt es dazu keine Alternativen, da für die Zielpopulation eine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption nicht verfügbar ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es gibt derzeit keine zugelassene Behandlungsoption für die Zielpopulation in Deutschland.

Faziale Angiofibrome und ihre fehlende Behandlungsmöglichkeit können die Lebensqualität der Patienten selbst als auch ihrer Betreuer erheblich beeinträchtigen. Die Verfügbarkeit einer schmerzfreien und möglichst leicht anwendbaren Therapieoption kann die Krankheitslast der Betroffenen maßgeblich lindern.

Die Entdeckung der angiofibromreduzierenden Wirkung des mTOR-Inhibitors Sirolimus stellt einen wichtigen Schritt in diese Richtung dar. Diese wurde zunächst als ein Seiteneffekt von oralem Sirolimus beobachtet, welches einem Patienten mit TSC als Immunsuppressivum in Verbindung mit einer Nierentransplantation verabreicht wurde. Jedoch ist Sirolimus als systemische Therapie vornehmlich für die Behandlung von schweren Krankheitssymptomen wie subependymalen Riesenzellastrozytomen (SEGA) oder Epilepsie indiziert. Die Einnahme von oralem Sirolimus rein zur Behandlung des mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibroms ist aufgrund seines hohen Nebenwirkungsprofils und potentieller Interaktionen mit anderen in der Therapie verordneten Wirkstoffen nicht angebracht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus diesem Grund haben sich topische Anwendungen von Sirolimus als die bevorzugte Therapieoption für Patienten hervorgehoben, die keine schweren Symptome des TSC und vornehmlich milde oder moderate Angiofibrome aufweisen. Eine lokale Anwendung direkt auf die betroffene Haut reduziert den Kontakt mit nicht betroffenen Körperteilen, was wiederum Nebenwirkungen verringert. Der medizinische Bedarf an zugelassenen topischen Optionen auf dem deutschen Markt ist hoch. Mitglieder des TSC Deutschland e.V. und Fachärzte sehen daher deren Verfügbarkeit mit großer Erwartung entgegen.

Da bisher kein zugelassenes Arzneimittel in Deutschland existiert, werden in der Praxis häufig patientenindividuell hergestellte Sirolimus-Anwendungen als topische Off-Label-Behandlung verschrieben. Jedoch besteht aus Seiten der Apotheken oft aufgrund der hohen Anschaffungskosten des Grundstoffes Sirolimus wenig Bereitschaft, diesen für einzelne und seltene Anwendungen einzukaufen. Im Falle, dass sich eine Apotheke dazu bereit erklärt, ist keine standardisierte Qualitätssicherung bei der Herstellung. Es gibt keine kontrollierte Formel zur Herstellung einer Salbe aus Sirolimus-Tabletten oder -Lösungen. Sirolimus wird uneinheitlich mit Salben, Ölen oder Emulsionen gemischt. Selbsthergestellte Produkte oxidieren schnell und sind oft klumpig, fettig und unangenehm auf der Haut.

Hyftor 2 mg/g Gel ist das erste und bisher einzige rein topische Medikament zur Behandlung fazialer Angiofibrome in der Zielpopulation. Sein primärer Wirkmechanismus besteht in der Inhibierung des mTOR-Signalwegs, was zu einer Verringerung der Proteinsynthese führt. Gleichzeitig inhibiert Hyftor 2 mg/g Gel die Aktivität des Cyclin-abhängigen Kinase-E-Komplexes und bewirkt somit eine verringerte Zellmigration und Zellinvasion sowie eine verringerte Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Dieser neuartige und vielversprechende Therapieansatz führt zu einer nachweislichen Verringerung der Größe, Anzahl und der Röte fazialer. Die Verringerung geht mit einer nachgewiesenen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher.

Die größten Verbesserungen wurden vor allem bei solchen Patienten beobachtet, die bereits im Kindesalter mit Hyftor 2 mg/g Gel topisch behandelt wurden, da sich Angiofibrome in diesem Alter noch in der Entwicklung befinden und nicht voll ausgeprägt sind. Aus diesem Grund wird ein möglichst früher Beginn der topischen Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel empfohlen. Bei frühzeitiger Behandlung bzw. bei Patienten mit nur moderat ausgeprägtem Angiofibrom kann durch die Anwendung von Hyftor 2 mg/g Gel mitunter die Notwendigkeit einer physikalischen Behandlung gänzlich entgangen werden.

Bisher ist nicht bekannt, ob eine Langzeitanwendung in der Kindheit die Bildung neuer Angiofibrome minimieren kann oder ob die durch die Anwendung erreichte Verlangsamung des Angiofibromwachstums bis ins Erwachsenenalter anhält, wenn die topische Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel eingestellt werden würde. Es gibt jedoch keine Anzeichen dafür, dass Patienten eine Resistenz gegen die Behandlung entwickeln; im Gegenteil, die Langzeitbehandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel zeigt eine anhaltende klinische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend kann die Anwendung von Hyftor 2 mg/g Gel als ein vielversprechender und langerwarteter Fortschritt in der Behandlung des fazialen Angiofibroms angesehen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Jahren und älter	1.453 bis 5.002
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Jahren und älter	Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibrom	Beträchtlich	1.453 bis 5.002
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Jahren und älter	<u>Pro Behandlungsfläche von 50 cm²: 5.723,29 €</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Jahren und älter	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibrom	Pro Behandlungsfläche von <u>50 cm²</u> : 5.723,29 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Hyftor 2mg/g Gel 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. Die empfohlene maximale Tagesdosis im Gesicht beträgt:

- Patienten im Alter von 6-11 Jahren sollten bis zu 600 mg Gel (1,2 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2 cm Gelstrang pro Tag.
- Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren sollten bis zu 800 mg Gel (1,6 mg Sirolimus) anwenden, entsprechend ca. 2,5 cm Gelstrang pro Tag.

Die Dosis sollte in zwei Anwendungen gleicher Menge geteilt werden. 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. Ansonsten sollte an diesem Tag nur die abendliche Anwendung erfolgen. Wenn die abendliche Anwendung versäumt wurde, sollte diese nicht zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Immunsupprimierte Patienten

Obwohl die systemische Exposition nach einer topischen 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.

Schleimhäute und geschädigt 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.

Photosensibilität

Bei Patienten, die mit Hyftor behandelt wurden, wurden Photosensibilitätsreaktionen beobachtet. Daher sollten die Patienten während der Behandlung natürliches oder künstliches Sonnenlicht meiden. Die Ärzte sollten die Patienten über geeignete Sonnenschutzmethoden beraten, wie die Minimierung der Aufenthaltsdauer in der Sonne, die Verwendung eines Sonnenschutzmittels und das Bedecken der Haut mit geeigneter Kleidung und/oder Kopfbedeckung.

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 Photosensibilität 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 Gabe, beobachtet. Bei Patienten mit nachgewiesener Hyperlipidämie sollten die Blutfettwerte während der Behandlung mit Sirolimus-Gel regelmäßig kontrolliert werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Sirolimus wird weitgehend durch das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat des Multidrug-Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Sirolimus in vitro die mikrosomalen Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 der menschlichen Leber hemmt. Angesichts der geringen systemischen Exposition nach topischer Verabreichung ist nicht zu erwarten, dass klinisch relevante Wechselwirkungen auftreten; bei Patienten, die entsprechende Begleitmedikamente einnehmen, sollte Hyftor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP)

Folgende Risiken mit minimalen klinischen Auswirkungen auf die Patienten (im Verhältnis zum Schweregrad der behandelten Indikation) wurden genannt:

- Infektionen und Befall: Bindehautentzündung; Follikulitis; Furunkel; Tinea versicolour;
- Augenerkrankungen: Augenreizung; Erythem des Augenlids; okuläre Hyperämie;
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mittelfells: Nasenbeschwerden;
- Gastrointestinale Störungen: Stomatitis;
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: trockene Haut; Juckreiz; Akne; Asteatose; Dermatitis; Kontaktdermatitis; akneiforme Dermatitis; Hautzyste; Ekzem; Papel; Überempfindlichkeitsreaktion; juckende Hautausschläge; seborrhoische Dermatitis; solare Dermatitis; Urtikaria; Xeroderma; Erythem; Hautausschlag; Hautabschälung; Hautreizung; Hautblutungen;
- Allgemeine Erkrankungen und Zustände an der Verabreichungsstelle: Reizung der Verabreichungsstelle; Blutung an der Verabreichungsstelle; Parästhesie an der Verabreichungsstelle; Schwellung an der Verabreichungsstelle;
- Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen: Hautabschürfungen.

Als wichtiges potenzielles Risiko wurde bei der systemischen Anwendung von immunsuppressiven Arzneimitteln wie Sirolimus über Malignität berichtet. In Anbetracht der begrenzten systemischen Exposition bei der lokalen Anwendung von Hyftor wird Malignität jedoch eher als wichtiges potenzielles Risiko für Hyftor betrachtet und nicht als wichtiges identifiziertes Risiko. Die Empfehlungen bei vorliegender Immunsuppression und zur Expositionsvermeidung gegenüber natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht werden als ausreichend angesehen, um das Risiko einer bösartigen Erkrankung zu verringern.