

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sirolimus 2 mg/g Gel (Hyftor)

Plusultra pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Chemische Struktur von Sirolimus	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung des molekularen Signalwegs von mTOR.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
eIF4E	eukaryotischer Initiationsfaktor 4
ERK	Extrazelluläre Signal-regulierte Kinase
FKBP12	Immunophilin FK506-bindende Protein-12
GDP/GTP	Guanosin-Di/Tri-Phosphat
IGF1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
mTOR	Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin
mTORC	Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin Complex
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PI3K	Phosphatidylinosital-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
Ras	Rat Sarcoma
Rheb	Protein Ras homolog
S6K1	Ribosomale p70 S6-Kinase
STAT3	Signaltransducer und Aktivatoren der Transkription 3
TOS	TOR-Signalisierung
TSC	Tuberöser Sklerosekomplex
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sirolimus
Handelsname:	Hyftor
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
01880572	EU/1/23/1723/001	2mg/g	10 Gramm

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Sirolimus

Hyftor 2 mg/g Gel ist der erste zugelassene Wirkstoff zur Behandlung des fazialen Angiofibroms bei Erwachsenen und Kindern mit tuberösem Sklerosekomplex (TSC). Sirolimus ist chemisch gesehen ein makrozyklisches Lacton (Abbildung 1). Sirolimus wirkt als Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitor. Sirolimus greift in den mTOR Signalweg ein, induziert die Apoptose, hemmt die Zellmigration und Invasion sowie die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), was zu einer Reduktion von Angiofibromen führt.

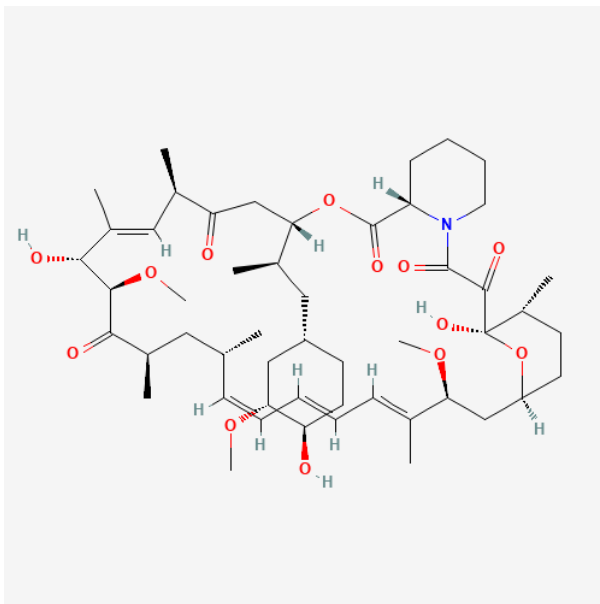


Abbildung 1: Chemische Struktur von Sirolimus

$C_{51}H_{79}NO_{13}$; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)-Name:

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-dihydroxy-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]propan-2-yl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentone

Quelle: NCBI 2022

Faziale Angiofibrome bei tuberösem Sklerosekomplex

Der tuberöse Sklerosekomplex beschreibt eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch die Mutation der Gene TSC1 (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] 605284; lokalisiert auf Chromosom 9q34) und TSC2 (OMIM191092; lokalisiert auf Chromosom 16p13.3) hervorgerufen wird (Waele et al. 2015). Die Gene TSC1 und TSC2 kodieren für die Proteine Hamartin und Tuberin, die die Aktivität der Serin/Threonin-Kinase mTOR hemmen und damit antiproliferativ und tumorsuppressiv wirken. Somit führen Mutationen in den Tumorsuppressorgenen TSC1 und TSC2 zu kontinuierlicher mTOR-Kinase-Aktivität und dysreguliertem Zellwachstum. Dadurch kommt es zu abnormer Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen, die letztendlich für Läsionen bei TSC charakteristisch sind (Crino 2010).

Die anhaltende Aktivierung des mTOR-Signalweg hat die Entstehung von gutartigen Tumoren an verschiedenen Gewebestrukturen und Organen zur Folge, die durch ihr anhaltendes Wachstum die betroffenen Gewebe/Organe schädigen können. Die Krankheitsmerkmale, Symptome und der Schweregrad von TSC sind patientenindividuell, je nachdem welche und in welcher Ausprägung Organsysteme betroffen sind. Diese reichen von symptomfreien Verläufen bis zu Patienten, bei denen es zu Organobstruktionen, Blutungen und beeinträchtigter Organfunktion kommt. Am häufigsten sind dabei Haut, Gehirn, Augen, Herz, sowie Leber und Lunge betroffen (NORD 2023). Fast alle Betroffenen mit tuberöser Sklerose entwickeln Anomalien an der Haut. Angiofibrome, gutartige Hamartome, die sich als kleine Papeln oder rote Flecken in einer Schmetterlingsform zeigen, treten im Gesicht auf (Fogel et al. 2015; Northrup et al. 2021). Die Krankheit tritt als spinnenartige angiomatoide Läsion im Säuglingsalter auf und nimmt im Alter von 5 Jahren die endgültige Form an. Unbehandelt nehmen die Läsionen im Laufe der Zeit und bis ins Jugendalter an Größe und Anzahl zu, im Erwachsenenalter stabilisiert sich die Bildung und Wachstumsgeschwindigkeit (Darling 2018; NORD 2023). In schweren Fällen ist der Hautausschlag nicht nur ästhetisch störend, sondern sammelt sich auch um das Nasenloch, was in einigen Fällen zu einer Nasenobstruktion oder Blutungen führt. Hauteruptionen treten Berichten zufolge weltweit bei etwa 75 % der Patienten mit TSC auf. Obwohl faziale Angiofibrome gutartig sind, können sie daher beträchtliche Auswirkungen auf die Psyche haben (Knöpfel et al. 2014), die zu emotionalem Leidensdruck und sozialer Isolation (Biondo et al. 2014) sowie bei einigen Patienten auch zu physiologischen Auswirkungen führen können (Crall et al. 2016).

mTOR-Signalweg

mTOR ist eine Serin/Threonin-Kinase, die an zahlreichen Zellprozessen beteiligt ist. Darunter besonders solche Prozesse, die mit der Kontrolle des Zellwachstums verbunden sind, wie z.B. Zellzyklusprogression, Transkriptions- und Translationskontrolle sowie die Aufnahme von Nährstoffen (Jozwiak et al. 2006). mTOR bildet zwei strukturell und funktionell unterschiedliche Komplexe, den Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 und 2 (mTORC1 und mTORC2) (siehe Abbildung 2). mTORC1 besteht aus mTOR, Rictor, GβL und deptor, während mTORC2 aus mTOR, Rictor, GβL, PRR5, deptor und SIN1 besteht. mTORC1 integriert Signale mehrerer Wachstumsfaktoren, Nährstoffen und der Energieversorgung, um das Zellwachstum zu fördern, wenn genügend Energie vorhanden ist,

und den Katabolismus, wenn der Körper einen Mangel an Energie aufweist. Damit reguliert mTORC1 hauptsächlich das Zellwachstum und den Stoffwechsel, während mTORC2 hauptsächlich die Zellproliferation und das Überleben der Zellen kontrolliert. Physiologisch gesehen aktiviert der Hamartin-Tuberin-Komplex das im Gehirn angereicherte Protein Ras Homolog (Rheb) und übt eine hemmende Kontrolle über mTOR aus (Madke 2013). Studien haben gezeigt, dass mTOR an vielen Signalwegen im Körper beteiligt ist, darunter die bereits erwähnten Tuberöse-Sklerose-Komplex-Untereinheiten 1 und 2 (TSC1/TSC2). Er beeinflusst die Transkription und die Proteinsynthese, indem er verschiedene Signalstimulationen integriert und reguliert, einschließlich Apoptose, Wachstum und Autophagie von Zellen (Zou et al. 2020).

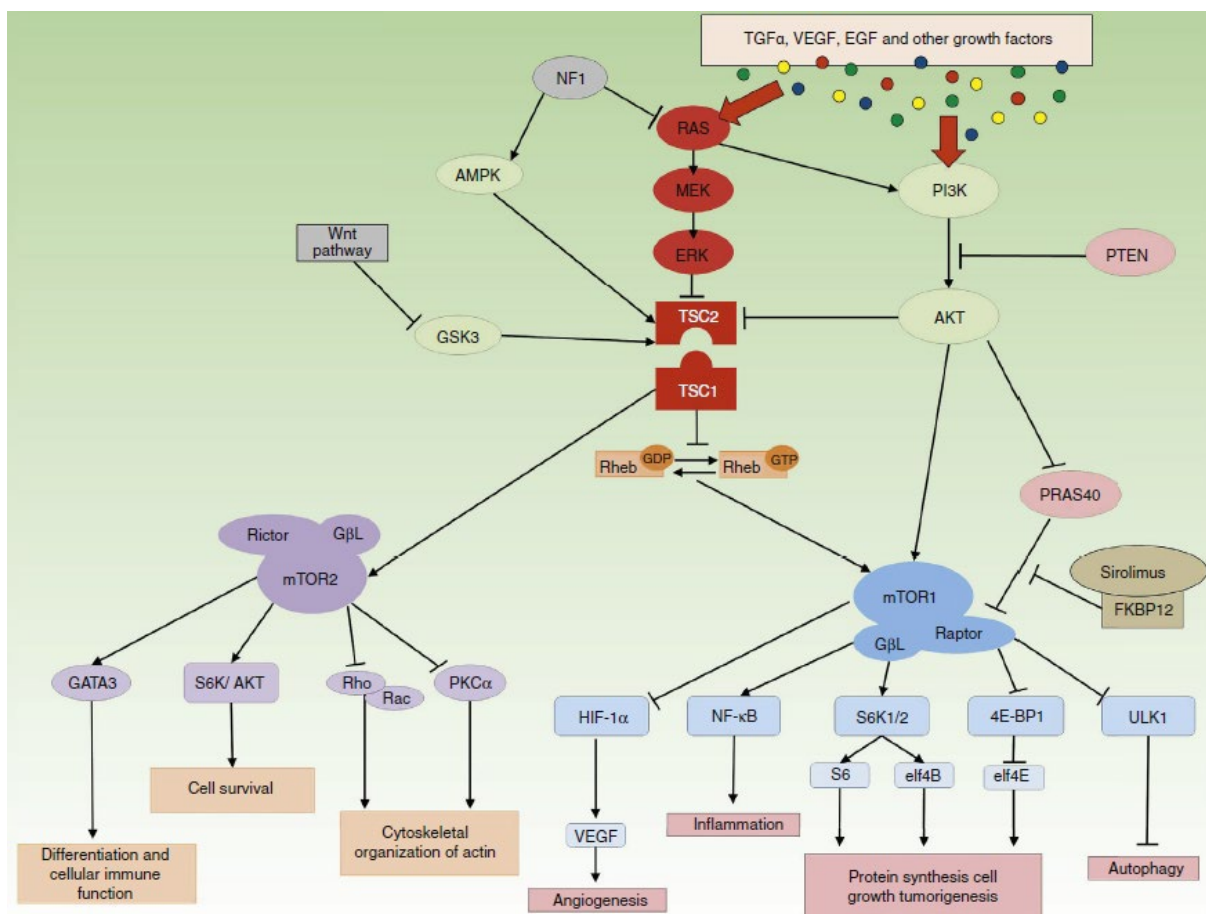


Abbildung 2: Schematische Darstellung des molekularen Signalwegs von mTOR.

ERK: Extrazelluläre Signal-regulierte Kinase; FKBP12: Immunophilin FK506 bindendes Protein-12; GDP/GTP: Guanodin-Di/Tri-Phosphat; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; mTORC1/2: Molekulares Ziel des Rapamycin-Komplexes 1/2; PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; Rheb: Ras-Homolog, angereichert im Gehirn; TSC1: Hamartin; TSC2: Tuberin; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
Quelle: Salido-Vallejo et al. 2016

Ausgewählte posttranslationale Modifikationen von TSC1 und TSC2, z. B. die Phosphorylierung, können zu einer Aktivierung oder Hemmung der kodierten Proteine führen. Bei Stimulierung durch Nährstoffe und Wachstumsfaktoren, z. B. den insulinähnlichen

Wachstumsfaktor (IGF1), wird TSC2 phosphoryliert und hebt die mTOR-Hemmung auf, wodurch die mTOR-vermittelte Phosphorylierung mehrerer nachgeschalteter Proteine, einschließlich S6Kinase, S6 und 4E-BP-1, ermöglicht wird, und das Zellwachstum durch Auswirkungen auf die Proteintranslation und in geringerem Maße auf die Gentranskription durch Signaltransducer und Aktivatoren der Transkription 3 (STAT3) und myc gefördert wird. Es gibt etwa 700 allelisch mutierte TSC1- und TSC2-Genvarianten, die eine variable Penetranz und Pleiotropie aufweisen. Darüber hinaus konnte keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation festgestellt werden, obwohl Patienten mit TSC2-assoziiierter Krankheit im Allgemeinen stärker betroffen sind (Crino 2010).

mTOR ist ein zellulärer Sensor für die Verfügbarkeit von Nährstoffen, verantwortlich für die Regulierung der Transkription und Translation in Abhängigkeit von/angepasst an Umweltbedingungen. Wenn die Konzentration von Aminosäuren ansteigt, führt die mTOR-Aktivität zur Phosphorylierung von 4E-BP1 und der ribosomalen p70 S6-Kinase (S6K1). Mittels Vermittlung von 4E-BP1, S6K1 und eIF4E (eukaryotischer Initiationsfaktor 4), wird die Effizienz der mRNA-Translation durch mTOR reguliert. eIF4E und S6K1 sind empfindlich gegenüber Änderungen von Aminosäurespiegeln und vermitteln die mTOR-abhängige Kontrolle der Zellgröße. Somit tragen sie zur Zellzyklusprogression bei. 4E-BP1 bindet an den Translations-Initiationsfaktor eIF4E, wodurch die Interaktion mit eIF4G verhindert wird. Wenn die Nährstoffkonzentration hoch genug ist, bewirkt mTOR eine starke Phosphorylierung von 4E-BP1, was seine Dissoziation von eIF4E fördert und die Interaktion zwischen eIF4E und eIF4G und die anschließende Bildung von eIF4F (ribosomalen Untereinheiten für die Translation) anregt. Dies ist ein wichtiger Schritt für die mRNA Translation. Raptor, eines der regulatorischen Proteine, die an mTOR binden können, hilft bei der Bindung von mTOR mit 4E-BP1 oder S6K1 durch die TOR-Signalisierung (TOS). Diese „TOS-Motives“ sind notwendig für den mTOR/Raptor/Gephyrin Komplex (oder TORC1), um 4E-BP1 zu phosphorylieren und die Bindung von eIF4E an eIF4G zu ermöglichen, die für die weitere Translation notwendig ist. Die Phosphorylierung und darauf folgende Aktivierung von S6K1 hingegen moduliert die für die Transkription essentielle mRNA-Biogenese (Jozwiak et al. 2006).

Wirkmechanismus von Sirolimus

mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus sind eine Klasse von Arzneimitteln, die ursprünglich aufgrund ihrer immunsuppressiven, antiproliferativen und antiangiogenen Eigenschaften eingesetzt wurden. Der beschriebene mTOR-Signalweg, ein zentraler Modulator der zellulären Reaktionen auf Veränderungen der Nährstoff- und Sauerstoffkonzentration in der Umwelt, spielt eine große Rolle in der Regulierung von Zellwachstum, Translation und Autophagie (Fogel et al. 2015; Salido-Vallejo et al. 2014).

Sirolimus hat nicht nur eine makrolide antibakterielle Wirkung, sondern bindet auch selektiv an FK506-bindende Protein-12 (FKBP12), um einen Komplex mit mTOR zu bilden und dessen Funktion zu hemmen. Sirolimus kann die Wirkung von Tuberin und Hamartin simulieren und bindet das Immunophilin FK506-bindende Protein-12 und bildet so einen Komplex, der mTORC1 und mTORC2 hemmt. Letztlich wird dadurch die Phosphorylierung und Aktivierung

der ribosomalen Untereinheiten blockiert, was zu einer verminderten Proteinsynthese führt (Ormerod et al. 2005; Paghda und Schwartz 2007). Als Ergebnis induziert Sirolimus Apoptose, hemmt die Zellmigration und Invasion, sowie auch die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors, was zu einer Verminderung von Angiofibromen führt. Darüber hinaus wirkt Sirolimus immunsuppressiv, indem es durch Blockade des Übergangs von G1- zur S-Phase die Proliferation und Aktivierung von T-Zellen verhindert und die Antikörperproduktion verringert (Hickerson et al. 2009; Paghda und Schwartz 2007; Salido-Vallejo et al. 2014).

Topisches Sirolimus wurde für die Behandlung von Angiofibromen eingesetzt, nachdem schon früh über Verbesserungen des Angiofibroms als "Nebenwirkung" der oralen Sirolimus-Behandlung berichtet wurde. In einem der ersten Berichte wurde gezeigt, dass eine immunsuppressive Behandlung mit oralem Sirolimus bei einem TSC-Patienten mit einem ausgedehnten Angiomyolipom, das zu einer bilateralen Nephrektomie und Nierentransplantation führte, auch die fazialen Angiofibrome drastisch reduzierte (Hofbauer et al. 2008). Einige Autoren haben eine stärkere Verbesserung im Kindesalter festgestellt, wenn sich die AF-Läsionen in einem frühen Stadium der Entstehung befinden (Amin et al. 2019; Lee et al. 2018; Tanaka et al. 2013; Viswanath et al. 2016), was zu der Empfehlung führt, die Patienten frühzeitig zu behandeln. Es ist nicht bekannt, ob eine verlängerte Therapie im Kindesalter die Bildung neuer Läsionen minimiert oder ob die Läsionen im Erwachsenenalter auch nach Absetzen der topischen Behandlung weniger schnell wachsen (Darling 2018). Bislang hat die Behandlung mit Sirolimus einen anhaltenden klinischen Nutzen während der Langzeitbehandlung gezeigt, und es gibt keine Hinweise auf die Entwicklung einer Resistenz bei Angiofibromen (Darling 2018). Da es in Europa und Nordamerika keine kommerziell erhältlichen topischen Sirolimus-Zubereitungen gibt, wurden im Präparate mit unterschiedlichen Konzentrationen entwickelt, indem handelsübliche Sirolimus-Tabletten (Rapamune) zerkleinert und gesiebt wurden, später auch durch die Verwendung von Sirolimus in Pulverform (Salido-Vallejo et al. 2014).

Damit ist Hyftor 2 mg/g Gel der erste und einzige zugelassene mTOR-Inhibitor im vorliegenden Anwendungsgebiet und damit das erste Arzneimittel mit Marktzulassung für Angiofibrome bei der sehr seltenen tuberösen Sklerose. Sirolimus induziert Apoptose, hemmt die Zellmigration und Invasion, sowie die Expression von VEGF und führt damit zur Reduktion von Angiofibromen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	ja	15.05.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet sind der Fachinformation von Hyftor (Stand 06.2023) entnommen (Plusultra pharma 2023).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Für die Beschreibung der allgemeinen Angaben zum Arzneimittel Hyftor 2 mg/g Gel wurden relevante Quellen, Fachinformationen und Leitlinien per Freihandsuche identifiziert.

Für Abschnitt 2.2:

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden aus der Fachinformation von Hyftor entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amin S., Kingswood J. C., Bolton P. F., Elmslie F., Gale D. P., Harland C., Johnson S. R., Parker A., Sampson J. R., Smeaton M., Wright I. und O'Callaghan, F. J. 2019. *The UK guidelines for management and surveillance of Tuberous Sclerosis Complex*. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 112 (3), S. 171–182.
2. Biondo G., Greco S., Mavilia L. und Mercuri, S. R. 2014. *Treatment of nodular facial angiofibromas in tuberous sclerosis, using ultrapulse carbon dioxide laser*. Clinical and experimental dermatology 39 (6), S. 738–740.
3. Crall C., Valle M., Kapur K., Dies K. A., Liang M. G., Sahin M. und Huang, Jennifer T. 2016. *Effect of Angiofibromas on Quality of Life and Access to Care in Tuberous Sclerosis Patients and Their Caregivers*. Pediatric dermatology 33 (5), S. 518–525.
4. Crino P. B. 2010. *The pathophysiology of tuberous sclerosis complex*. Epilepsia 51 (Suppl 1), S. 27–29.
5. Darling T. N. 2018. *Topical Sirolimus to Treat Tuberous Sclerosis Complex (TSC)*. JAMA dermatology 154 (7), S. 761–762.
6. Fogel A. L., Hill S. und Teng, Joyce M. C. 2015. *Advances in the therapeutic use of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in dermatology*. Journal of the American Academy of Dermatology 72 (5), S. 879–889.
7. Hickerson R. P., Leake D., Pho L. N., Leachman S. A. und Kaspar, Roger L. 2009. *Rapamycin selectively inhibits expression of an inducible keratin (K6a) in human keratinocytes and improves symptoms in pachyonychia congenita patients*. Journal of dermatological science 56 (2), S. 82–88.
8. Hofbauer G. F. L., Marcollo-Pini A., Corsenca A., Kistler A. D., French L. E., Wüthrich R. P. und Serra, A. L. 2008. *The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis*. The British journal of dermatology 159 (2), S. 473–475.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Jozwiak J., Jozwiak S. und Oldak, Monika 2006. *Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment*. Medicinal research reviews 26 (2), S. 160–180.
10. Knöpfel N., Martín-Santiago A., Bauza A. und Hervás, J. A. 2014. *Topical 0.2% rapamycin to treat facial angiofibromas and hypomelanotic macules in tuberous sclerosis*. Actas dermo-sifiliográficas 105 (8), S. 802–803.
11. Lee Y. in, Lee J. H., Kim D. Y., Chung K. Y. und Shin, Jung U. 2018. *Comparative Effects of Topical 0.2% Sirolimus for Angiofibromas in Adults and Pediatric Patients with Tuberous Sclerosis Complex*. Dermatology (Basel, Switzerland) 234 (1-2), S. 13–22.
12. Madke B. 2013. *Topical rapamycin (sirolimus) for facial angiofibromas*. Indian dermatology online journal 4 (1), S. 54–57.
13. National Center for Biotechnology Information (NCBI) 2022. *Sirolimus*. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sirolimus>, abgerufen am: 24.11.2022.
14. National Organization for Rare Disorders (NORD) 2023. *Tuberous Sclerosis*. Verfügbar unter: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tuberous-sclerosis/>, abgerufen am: 19.07.2023.
15. Northrup H., Aronow M. E., Bebin E. M., Bissler J., Darling T. N., Vries P. J. de, Frost M. D., Fuchs Z., Gosnell E. S., Gupta N., Jansen A. C., Jóźwiak S., Kingswood J. C., Knilans T. K., McCormack F. X., Pounders A., Roberds S. L., Rodriguez-Buritica D. F., Roth J., Sampson J. R., Sparagana S., Thiele E. A., Weiner H. L., Wheless J. W., Towbin A. J. und Krueger, Darcy A. 2021. *Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations*. Pediatric neurology 123 (2021), S. 50–66.
16. Ormerod A. D., Shah S. A. A., Copeland P., Omar G. und Winfield, A. 2005. *Treatment of psoriasis with topical sirolimus: preclinical development and a randomized, double-blind trial*. The British journal of dermatology 152 (4), S. 758–764.
17. Paghdal K. V. und Schwartz, Robert A. 2007. *Sirolimus (rapamycin): from the soil of Easter Island to a bright future*. Journal of the American Academy of Dermatology 57 (6), S. 1046–1050.
18. Plusultra pharma 2023. *Fachinformation Hyftor 2mg/g Gel* Stand: 06/2023.
19. Salido-Vallejo R., Garnacho-Saucedo G. und Moreno-Giménez, J. C. 2014. *Current Options for the Treatment of Facial Angiofibromas*. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition) 105 (6), S. 558–568.
20. Salido-Vallejo R., Garnacho-Saucedo G. und Vélez, A. 2016. *Elucidation of the mTOR Pathway and Therapeutic Applications in Dermatology*. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition) 107 (5), S. 379–390.
21. Tanaka M., Wataya-Kaneda M., Nakamura A., Matsumoto S. und Katayama, I. 2013. *First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex*. The British journal of dermatology 169 (6), S. 1314–1318.
22. Viswanath V., Thakur P. und Pund, Poonam 2016. *Use of topical rapamycin in facial angiofibromas in Indian skin type*. Indian Journal of Dermatology 61 (1), S. 119.
23. Waele L. de, Lagae L. und Mekahli, Djalila 2015. *Tuberous sclerosis complex: the past and the future*. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 30 (10), S. 1771–1780.

24. Zou Z., Tao T., Li H. und Zhu, Xiao 2020. *mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges*. Cell & bioscience 10 (31), S. 1–11.