

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Osilodrostat

Datum der Veröffentlichung: 15. Oktober 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	10
3 Endpunkte	17
3.1.1 Mortalität.....	18
3.1.2 Morbidität.....	18
3.1.3 Lebensqualität	27
3.1.4 Sicherheit.....	30
3.1.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	32
3.2 Statistische Methoden.....	33
3.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	36
4 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	38
4.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	38
4.2 Mortalität	44
4.3 Morbidität	45
4.3.1 mUFC	45
4.3.2 EQ-5D-VAS	46
4.3.3 BDI-II	48
4.4 Lebensqualität.....	49
4.5 Sicherheit.....	51
5 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	56
5.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Osilodrostat	56
5.2 Design und Methodik der Studie	56
5.3 Mortalität	60
5.4 Morbidität	60
5.5 Lebensqualität.....	61
5.6 Sicherheit.....	62
6 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
7 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	65
Referenzen	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie C2301	10
Tabelle 3:	Charakterisierung der Interventionen	14
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung	17
Tabelle 5:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte	32
Tabelle 6:	Analyse-Populationen	33
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Randomized-Withdrawal-Periode der Studie C2301.....	36
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Randomized-Withdrawal-Periode der Studie C2301	37
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben zu Studie C3201.....	38
Tabelle 10:	RAS-Population nach Randomisierungsstrata.....	39
Tabelle 11:	Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie C2301 zu Baseline (FAS)....	40
Tabelle 12:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Randomized-Withdrawal-Periode	42
Tabelle 13:	Angaben zur Exposition mit Osilodrostat bezogen auf die gesamte Studiendauer (FAS).....	43
Tabelle 14:	Begleittherapien mit einer Häufigkeit ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm in der Randomized-Withdrawal-Periode.....	44
Tabelle 15:	mUFC-Response in der Randomized-Withdrawal-Periode (RAS).....	45
Tabelle 16:	Unkontrollierte Daten der mUFC-Response über den Studienverlauf (FAS).....	46
Tabelle 17:	Unkontrollierte Daten der EQ-5D-VAS über den Studienverlauf (FAS)	47
Tabelle 18:	Unkontrollierte Daten des BDI-II über den Studienverlauf (FAS)	48
Tabelle 19:	Unkontrollierte Daten des CushingQoL über den Studienverlauf (FAS)	50
Tabelle 20:	Zusammenfassung der UE während der Randomized-Withdrawal-Periode (SASR)	51
Tabelle 21:	Zusammenfassung der UE über den Studienverlauf (SAS), finaler Datenschnitt.....	52
Tabelle 22:	UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % während der Randomized-Withdrawal-Periode (SASR)	52
Tabelle 23:	UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % und schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % über den Studienverlauf (SAS), finaler Datenschnitt	53
Tabelle 24:	SUE mit einer Inzidenz ≥ 5 % über den Studienverlauf (SAS), finaler Datenschnitt.....	54
Tabelle 25:	UE von besonderem Interesse während der Randomized-Withdrawal-Periode (SASR)	55
Tabelle 26:	UE von besonderen Interesse (SAS), finaler Datenschnitt	55
Tabelle 27:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C2301	65

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
BDI-II	Beck Depression Inventory-II
bid	zweimal täglich (bis in die)
CD	Morbus Cushing (Cushing's disease)
CS	Cushing-Syndrom
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CushingQoL	Cushing's Disease Health-Related Quality of Life
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen IV
EOT	End of Treatment
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Gemischtes Modell für Messwertwiederholungen (Mixed-Effect Model Repeated Measure)
mUFC	mittleres freies Cortisol im Urin (mean Urinary Free Cortisol)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
NRP	Nicht zu Placebo randomisierte Patientinnen und Patienten (Non Randomized to Placebo)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAS	Randomized Analysis Set
RW	Randomized Withdrawal
SAS	Safety Analysis Set
SASR	Safety Analysis Set Randomized
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UFC	freies Cortisol im Urin (Urinary Free Cortisol)
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Osilodrostat zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Osilodrostat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Juli 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Oktober 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Osilodrostat (Isturisa®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich gemäß Zulassungsstatus auf die Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms (CS) bei Erwachsenen.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich (bid) 2 mg Osilodrostat; für Patientinnen und Patienten asiatischer Abstammung wird eine geringere Anfangsdosis von 1 mg bid empfohlen. Die Dosis kann basierend auf dem individuellen Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit allmählich gesteigert werden (initial in Schritten von 1 oder 2 mg), um eine Normalisierung des Cortisolspiegels zu erreichen. Dosiserhöhungen sollten nicht in kürzeren Abständen als einmal alle 1 bis 2 Wochen stattfinden. Sie sollten sich nach den Ergebnissen der Cortisol-Bestimmungen und dem individuellen klinischen Ansprechen richten [10].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgründe
Studien zu Osilodrostat				
Studie C2301 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studie C1201 ²⁾	Ja	Ergänzend	Nein	Offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie bei 9 japanischen Erwachsenen mit CS aufgrund eines Nebennieren-Adenoms (n = 5), eines ektopischem Corticotropinsyndroms (n = 3) bzw. einer ACTH-unabhängigen makronodularen Hyperplasie der Nebennieren (n = 1) bestehend aus einer 12-wöchigen Titrations- und einer anschließenden 36-wöchigen Erhaltungsperiode. Zum vorliegenden Datenschnitt haben 7 Personen die Titrationsperiode und davon 2 Personen die Erhaltungsperiode abgeschlossen. • Unkontrollierten Daten der > 10 Untersuchten wenig aussagekräftig. • Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf nicht-asiatische Population unklar.
Studie C2201 ²⁾	Nein	Nein	Nein	Offene, einarmige Studie bei persistierendem oder wiederkehrendem CD bestehend aus einer 10-wöchigen exploratorischen Proof-of-Concept-Studienperiode (n = 12) und einer 22-wöchigen Behandlungsperiode (n = 19) plus optionaler 48-wöchiger Extensionsperiode: Liefert keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz, die über die Informationen aus der berücksichtigten Studie C2301 hinausgeht; deutlich weniger Personen als in Studie C2301 eingeschlossen.
Studie C2302	Ja ³⁾	Nein	Nein	Noch laufende Phase-III-Studie bei CD (N = 73) mit einer initialen 12-wöchigen randomisiert Placebo-kontrollierten Periode gefolgt von einer 34-wöchigen einarmigen offenen Behandlungsperiode: Noch keine Studienergebnisse vorliegend. Geplantes Studienende: 1. Quartal 2021.

Studienname	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgründe
Studien zu externen Kontrollen (Pasireotid)				
Studie CSOM230B23 05	Nein ⁴⁾	Ergänzend	Nein	Studie zu Pasireotid bei CD; Verwendung für einen unadjustierten indirekten Vergleich mit Osilodrostat, der nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird (siehe Erläuterung im Text).

¹⁾ Pivotal Studie gemäß EPAR.

²⁾ Supportive Studien gemäß EPAR.

³⁾ Studienprotokoll.

⁴⁾ Der pU legte keine Studienunterlagen der Pasireotid-Studie vor, sondern bezog sich auf die mit dem Pasireotid-Beschluss des G-BA veröffentlichten Daten. „Da die Angaben des Modul 4 von Pasireotid laut der G-BA-Bewertung teilweise nicht mit den Daten des Studienberichtes übereinstimmen und der Studienbericht nicht für den hier präsentierten indirekten Vergleich vorlag, wurden ausschließlich die im Beschlusstext des G-BA veröffentlichten Daten herangezogen“.

Abkürzungen: ACTH: Adrenocorticotropes Hormon; CD: Morbus Cushing; CS: Cushing-Syndrom; EPAR: European Public Assessment Report; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Der pU legte einen unadjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator von Osilodrostat gegenüber Pasireotid unter Berücksichtigung der Pasireotid-Studie CSOM230B2305 bei Morbus Cushing (CD) vor, um die unkontrollierten Ergebnisse der ersten 24 bzw. 26 Wochen der Studie C2301 ausschließlich für einen Endpunkt vergleichend darzustellen. Dieser naive indirekte Vergleich ist mit einem sehr hohen Verzerrungspotential aufgrund des hohen Risikos für Confounding verbunden und ist daher für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der beiden Studien wurde nicht ausreichend begründet. Zwar wurden einige Patientencharakteristika dargelegt, jedoch erfolgte im Dossier keine Diskussion eines potentiellen Confoundings. Prognostische Faktoren und Effektmotifikatoren wurden nicht diskutiert und ihre Verteilung in den betrachteten Studienarmen nicht beschrieben. Dementsprechend wurde auch keine statistische Adjustierung durchgeführt. Neben der daraus resultierenden unzureichenden Vertrauenswürdigkeit des unadjustierten indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator besteht eine weitere Limitation in der Beschränkung auf nur einen Endpunkt. Der indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wurde nur für Responderanalysen des Endpunktes mUFC (mittleres freies Cortisol im 24h-Urin) durchgeführt und liefert keine Evidenz für andere Endpunktkategorien. Der unadjustierte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zur Nutzenbewertung für Osilodrostat wurden folgende Studien und Daten herangezogen

- Herstellerdossier zu Osilodrostat.
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1].
- Studienbericht (CSR) inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie C2301 [8,9].

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung für Osilodrostat basiert auf der Zulassungsstudie C2301. Studie und Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie C2301

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Studie C2301 ist eine multizentrische Phase-III-Studie bestehend aus einer randomisierten, doppelblinden Periode im Randomized-Withdrawal (RW)-Design nachfolgend einer 24-wöchigen einarmigen, offenen Dosistitrations- und Behandlungsperiode zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat bei CD. Die Studie umfasst vier Studienperioden (= Kernphase) plus eine optionale Extensionsperiode: <u>Studienperiode 1 (Woche 1 bis 12):</u> einarmig, open-label Patientenindividuelle Osilodrostat-Dosistitration (2 bis 30 mg bid) basierend auf dem Mittelwert der Dreifachbestimmung des freien Cortisols im 24h-Urin (mUFC); siehe Tabelle 3. <u>Studienperiode 2 (Woche 13 bis 24):</u> einarmig, open-label • Weiterbehandlung mit Osilodrostat mit der in Studienperiode 1 definierten Dosis zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit dieser therapeutischen Dosis. • Patientenindividuelle Dosiserhöhung möglich, wenn sich der mUFC während Studienperiode 2 erhöhte und die maximale Dosis von 30 mg bid noch nicht erreicht war. Der Zeitraum zwischen Woche 24 bis 26 diente zur Vorbereitung der Studienperiode 3 einschließlich der Auswertung der Laboruntersuchungen. Während dieses Zeitraumes wurden die Patientinnen und Patienten mit Osilodrostat (open label) weiterbehandelt. <u>Studienperiode 3 (Woche 26 bis 34):</u> 8-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte RW-Periode • Randomisierung der geeigneten Patientinnen und Patienten (1:1) in Woche 26 zu - o Weiterbehandlung mit Osilodrostat in der definierten Dosis bis Woche 34 oder - o Placebo-Behandlung bis Woche 34 • Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach - o Osilodrostat-Dosierung zu Woche 24 (≤ 5 vs. > 5 mg bid) und - o vorherige Strahlentherapie der Hypophyse (ja vs. nein). Randomisierungskriterien • Einschlusskriterien: - o Abgeschlossene Dosistitration in Studienperiode 1 - o Weiterbehandlung mit Osilodrostat in Studienperiode 2 ohne Dosissteigerung - o mUFC-Wert $\leq$ ULN zu Woche 24 • Ausschlusskriterien: - o Teilweises Ansprechen (mUFC-Reduktion in Woche 24 ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline, aber mUFC $>$ ULN); - o kein Ansprechen (mUFC-Reduktion in Woche 24 < 50 % im Vergleich zu Baseline und mUFC $>$ ULN) oder - o Dosissteigerung zwischen Woche 13 und 24 über das am Ende von Woche 12 festgelegte Level. • Eine Reduktion der Dosis oder temporäre Unterbrechung der Einnahme von Osilodrostat aus Sicherheitsgründen war gestattet und beeinflusste nicht die Entscheidung über die Geeignetheit für die Randomisierung. Patientinnen und Patienten, die nicht für die Randomisierung in Frage kamen, erhielten bis zum Ende der Woche 48 open-label Osilodrostat, es sei denn, es traten Gründe auf, die Studie vorzeitig abubrechen.

Charakteristikum	Beschreibung
	Studienperiode 4 (Woche 35 bis 48): einarmig, open-label Weiterbehandlung mit Osilodrostat in einer vom Studienpersonal bestimmten Dosierung. <u>Optionale Extensionsperiode</u> Patientinnen und Patienten, für die ein kontinuierlicher klinischer Nutzen festgestellt wurde, konnten die Medikation über Woche 48 hinaus erhalten. Die optionale Extensionsperiode endete 16 Monate, nachdem alle Patientinnen und Patienten die Woche 72 abgeschlossen oder vorher abgebrochen hatten. Primäres Ziel der Studie war der Vergleich der vollständigen Response nach Ende der 8-wöchigen randomisierten Phase (Woche 34) zwischen Patientinnen und Patienten mit durchgängiger Osilodrostat-Therapie und Placebo. Die Studie ist abgeschlossen.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Männer oder Frauen im Alter zwischen 18 und 75 Jahren. • Bestätigtes CD (persistierend bzw. wiederauftretend), belegt durch: a) mUFC > 1,5 × ULN zum Screeningzeitpunkt. b) Plasma-ACTH am Morgen oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs. c) Bestätigung einer pituitären Quelle für den ACTH-Überschuss, definiert durch eines der folgenden drei Kriterien: i. Pituitäres Adenom > 6 mm, bestimmt mittels MRT oder ii. für Personen mit einem Tumor ≤ 6 mm: positiver BIPSS-Test mit CRH- oder DDAVP-Stimulation. Kriterien für bestätigenden BIPSS-Test: - o Zentral-peripherer ACTH-Konzentrationsgradient > 2 vor Medikation oder - o Zentral-peripherer ACTH-Konzentrationsgradient > 3 nach Medikation mit CRH- oder DDAVP-Stimulation. iii. Histopathologischer Nachweis eines ACTH-gefärbten Adenoms bei Personen mit vorheriger pituitärer Operation. • Bei Patientinnen oder Patienten mit Operationen an der Hypophyse musste der Eingriff mindestens 30 Tage zurückliegen, um für den Einschluss in die Studie geeignet zu sein. • Personen, die eine postoperative Glucocorticoid-Ersatztherapie erhalten haben, mussten diese mindestens eine Woche oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem Screening abgesetzt haben. • Patientinnen oder Patienten mit einem De-novo-CS durften eingeschlossen werden, wenn sie nicht als Kandidaten für eine Operation in Frage kamen. • Patientinnen oder Patienten mit einer vorangegangenen pituitären Strahlentherapie durften eingeschlossen werden, sofern mindestens 2 Jahre (bei stereotaktischer Radiochirurgie) oder 3 Jahre (bei konventioneller Bestrahlung) seit der letzten Bestrahlung vergangen waren. • Personen mit diagnostiziertem CS war ein Wash-out der derzeitigen medikamentösen Therapie gestattet, um diese Einschlusskriterien zu erfüllen. Ein erneutes Screening konnte bei Bedarf erfolgen, um den vollständigen Wash-out sicherzustellen. Folgende Wash-out-Perioden mussten abgeschlossen sein, bevor die Untersuchungen zu Baseline erfolgten: - o Steroidogenese-Inhibitoren (Ketoconazol, Metyrapon): 1 Woche - o Pasireotid subkutan: 1 Woche - o Dopamin-Agonisten (Cabergolin) oder PPAR-Gamma-Agonist (Rosiglitazon, Pioglitazon): 4 Wochen - o Mifepriston: 4 Wochen - o Langwirksames Pasireotid: 8 Wochen - o Mitotan: 6 Monate

Charakteristikum	Beschreibung
	Wesentliche Ausschlusskriterien • Krebserkrankung (außer lokales Basalzellkarzinom der Haut) in der Krankheitsgeschichte innerhalb der letzten 5 Jahre. • Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung oder Torsade de pointes, einschließlich: - o Baseline-QTcF > 450 ms für Männer und > 460 ms für Frauen, - o Krankheits- oder Familiengeschichte mit einem Long-QT-Syndrom oder Einnahme begleitender Medikamente, die das QT-Intervall verlängern, - o Hypokaliämie, Hyperkalzämie oder Hypomagnesiämie, sofern nicht vor der ersten Medikation an Tag 1 korrigiert. • Schwangere oder stillende Frauen. • Kompression des Chiasma opticum aufgrund eines Makroadenoms oder hohes Risiko für eine Kompression des Chiasma opticum (Tumor innerhalb eines 2mm-Radius vom Chiasma opticum). • Erbliches Syndrom als Ursache für Hormonüberschuss (d. h. Carney Komplex, McCune-Albright Syndrom, MEN-1, AIP). • CS aufgrund ektopischer ACTH-Sekretion oder ACTH-unabhängigem (adrenalem) CS. • Unkontrollierte Hypertonie (definiert als systolischer Blutdruck > 180 und/oder diastolischer Blutdruck > 100). • Schlecht eingestellter Diabetes (HbA1c-Wert > 9 %). • Anormale Schilddrüsenfunktion. • KHK-Krankheitsgeschichte mit kongestivem Herzversagen (NYHA III oder IV), instabile Angina, anhaltende ventrikuläre Tachykardie, klinisch signifikante Bradykardie, fortgeschrittener Herzblock, akuter Myokardinfarkt weniger als ein Jahr vor Eintritt in die Studie oder klinisch signifikante Verschlechterung der kardiovaskulären Funktion in der Krankheitsgeschichte. • Moderate bis schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min oder Serum-Kreatinin > 2,0 × ULN). • Lebererkrankung wie z. B. Zirrhose, chronisch aktive Hepatitis oder chronisch persistierende Hepatitis oder Personen mit Serum-ALT/-AST > 3 × ULN oder mit Serum-Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Einschluss zu Studienwoche 1 und unkontrollierte Behandlung mit Osilodrostat: N = 137 Davon Einschluss in die randomisiert kontrollierte Studienperiode: N = 71 • Osilodrostat: N = 36 • Placebo: N = 35
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienorte 66 Zentren in 19 Ländern: Argentinien (2), Österreich (1), Bulgarien (1), Kanada (4), China (3), Kolumbien (1), Frankreich (6), Deutschland (4), Indien (4), Italien (7), Japan (8), Niederlande (1), Korea (3), Russland (1), Spanien (3), Thailand (1), Türkei (1), UK (3), USA (12). Studienzeitraum • Studienbeginn: 06.10.2014 • Studienende: 04.12.2019 <u>Datenschnitte</u> • 21.02.2018 (Durchführung der primären Analyse und sekundären Hauptanalysen nach Abschluss der 48-wöchigen Kernphase, abgebildet im Interims-CSR). • 04.12.2019 (Analyse nach Abschluss der Extensionsperiode, abgebildet im finalen CSR).

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Vollständige Response nach Ende der 8-wöchigen randomisierten Periode (Woche 34) definiert als mUFC $\leq$ ULN zu Woche 34 und kein Therapieabbruch sowie keine Dosiserhöhung während der randomisierten Periode. Sekundäre Endpunkte • Vollständige Response am Ende der individuellen Dosistitration und Behandlung: mUFC $\leq$ ULN zu Woche 24 ohne Dosissteigerung zwischen Woche 13 und 24, die über das zu Woche 12 bestimmte Level hinausgeht. • Time-to-loss-of-Control des mUFC definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum letzten gemessenen mUFC $\leq$ ULN vor einem frühzeitigen Abbruch oder der Beendigung der randomisiert kontrollierten Studienperiode. • Vollständige Response (bezogen auf alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten): mUFC $\leq$ ULN zu Woche 12, 24 und 48 und an geplanten Zeitpunkten der Extensionsperiode sowie zur letztverfügbaren Bewertung. • Partial Response (bezogen auf alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten): $\geq 50\%$ Reduktion im mUFC im Vergleich zu Baseline, aber mUFC $>$ ULN zu Woche 12, 24 und 48 und an geplanten Zeitpunkten der Extensionsperiode sowie zur letztverfügbaren Bewertung. • Overall Response (bezogen auf alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten): mUFC $\leq$ ULN oder $\geq 50\%$ Reduktion im mUFC zu Woche 12, 24 und 48 und an geplanten Zeitpunkten der Extensionsperiode sowie zur letztverfügbaren Bewertung. • Veränderungen im mUFC. • Nüchtern glukose, HbA1c, Lipidparameter (nüchtern), Blutdruck, Körpergewicht, BMI und Taillenumfang. • CushingQoL, BDI-II und EQ-5D • Gesichtsrötung, Hirsutismus, Striae, supraclaviculäre Fettpolster, dorsale Fettpolster, proximale Muskelatrophie, Stammfettsucht, Ekchymosen (Blutergüsse). • Knochendichte gemessen durch DXA-Scans der Lendenwirbelsäule und der Hüfte. • Time-to-Escape definiert als Zeit vom ersten mUFC-Wert $\leq$ ULN bis zum ersten mUFC-Wert $> 1,5 \times$ ULN mit mindesten 2 einzelnen UFC-Werten $> 1,5 \times$ ULN. • UE, Auffälligkeiten in den Laborwerten, UE von besonderem Interesse. • Plasmakonzentration von Osilodrostat. Exploratorische Endpunkte • Korrelation zwischen Morgen- und Nacht-Cortisolspiegel im Speichel und mUFC. • Korrelation zwischen Metabolom-Parametern im Urin und Ansprechen (Wirksamkeit und Sicherheit). • Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Analysen für Wirksamkeit und Sicherheit. • Untersuchung der genetischen Variationen in den Genen, die mit den Wirkungspfaden und/oder dem Metabolismus des Medikaments und dem Ansprechen zusammenhängen.
Subgruppenanalysen	Im SAP wurden die Stratifizierungsvariablen als relevante Subgruppenfaktoren definiert: • Vorherige Strahlentherapie der Hypophyse (ja vs. nein). • Osilodrostat-Dosierung zu Woche 24 (≤ 5 vs. > 5 mg bid). Im Studienbericht ist angegeben, dass die Subgruppenfaktoren für den primären Endpunkt untersucht werden sollten.

Abkürzungen: ACTH: Adrenocorticotrophes Hormon; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; bid: zweimal täglich; BDI-II: Beck Depression Inventory-II (Fragebogen); BIPSS: Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling; CD: Morbus Cushing; CRH: Corticotropin-Releasing-Hormon; CS: Cushing-Syndrom; CSR: Studienbericht; CushingQoL: Cushing's Disease Health-Related Quality of Life (Fragebogen); DDAVP: 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimension (Fragebogen); HbA1c: Hämoglobin A1c; KHK: Koronare Herzkrankheit; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; NYHA: New York Heart Association; PPAR: Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor; RW: Randomized Withdrawal; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UFC: freies Cortisol im Urin; ULN: obere Grenze des Normalbereichs.

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen

Intervention	Kontrolle
Osilodrostat: • Oral einzunehmende Tabletten mit 1, 5, 10 oder 20 mg Osilodrostat. • Patientenindividuelle Dosistitration in der Titrationsperiode bis $mUFC \leq ULN^{1)}$: - o Startdosis: 2 mg bid. - o Maximaldosis: 30 mg bid. - o Standarddosierung für die Titration: 2, 5, 10, 20 und 30 mg bid. - o Sobald $mUFC$ während der Titrationsperiode eingestellt war, konnten abweichend der Standarddosierungen Zwischendosierungen verabreicht werden. Erlaubte Zwischendosierungen waren 3, 7 und 15 mg bid. - o Alle anderen Dosierungen mussten vor Implementierung mit dem Sponsor auf Einzelfallbasis diskutiert werden. • Bei Auftreten von Hypocortisolismus war eine Dosisreduktion auf 1 mg bid möglich. • Dosisreduktionen oder temporäre Unterbrechungen der Einnahme von Osilodrostat aus Sicherheitsgründen waren während der gesamten Studie erlaubt, auch während der randomisiert kontrollierten Periode.	Placebo (nur für Studienperiode 3): • Oral einzunehmende Tabletten • Äußerlich nicht von den jeweiligen Osilodrostat-Tabletten zu unterscheiden.
<u>Randomisiert kontrollierte Studienperiode:</u> Osilodrostat in der zum Ende der Titrationsperiode bestimmten Dosierung²⁾³⁾.	<u>Randomisiert kontrollierte Studienperiode:</u> Placebo in der zum Ende der Titrationperiode bestimmten Anzahl an Osilodrostat-Tabletten.
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Medikamente mit einem bekannten oder möglichen Risiko, Torsades des pointes zu verursachen. • Eplerenon und Glucocorticoide, außer unter bestimmten Bedingungen: - o Eplerenon bei Bedarf zur Behandlung akuter Post-Myokardinfarkte und bei refraktärer Hypokaliämie bei Personen mit Bluthochdruck oder Ödemen. - o Glucocorticoide bei Bedarf zur kurzfristigen Behandlung von Hypocortisolismus oder Nebenniereninsuffizienz. - o Wenn Glucocorticoide in Stress-Dosen oder als Ersatztherapie für > 4 Wochen eingesetzt werden, sollte eine vorübergehende Unterbrechung der Osilodrostat-Behandlung, die Absetzung und der Abbruch der Glucocorticoidtherapie oder ein vorzeitiger Abbruch der Studie in Betracht gezogen werden. Erlaubte Begleitmedikation • Begleitmedikamente in stabiler Dosierung (mit Ausnahme der Medikamente für Hypercortisolismus). • Spironolacton und Eplerenon zur Behandlung oder Prävention studienmedikationsbedingten Ödemen oder Hypokaliämien. Die Anwendung dieser Medikamente sollte unter strenger Überwachung des potentiellen Risikos einer schweren Hyperkaliämie erfolgen, welche durch Vorliegen einer Niereninsuffizienz weiter erhöht wird. • Spironolacton, Cyproteronacetat oder Finasterid zur Behandlung von Hirsutismus sind in einigen Ländern zugelassen und nicht verboten. • Begleitmedikamente, die bekannte Substrate von CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 und CYP2E1 sind, sollten mit Vorsicht verwendet werden.	

¹⁾ Der $mUFC$ wurde aus drei Urinproben alle zwei Wochen während der individuellen Dosistitration bestimmt.

²⁾ Dosissteigerung, wenn $mUFC > ULN$.

³⁾ Beibehaltung der Dosis, wenn $mUFC$ im Normalbereich liegt und keine Anzeichen oder Symptome des Hypocortisolismus oder Nebenniereninsuffizienz vorliegen.

- ⁴⁾ Dosisreduktion, wenn mUFC < LLN ist oder Anzeichen und Symptome eines Hypocortisolismus oder einer Nebenniereninsuffizienz vorliegen und der mUFC-Wert im unteren Teil des Normbereichs liegt.
- ⁵⁾ Die Studiendosis blieb bei Patientinnen und Patienten, die einen normalen mUFC aufrechterhielten und keine mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden UE entwickelten, während der RW-Periode konstant. Dosisreduktionen oder -unterbrechungen aus Sicherheitsgründen waren gestattet. Dosissteigerungen während der randomisiert kontrollierten Studienperiode waren nicht erlaubt.
- ⁶⁾ Wenn während der RW-Periode der mUFC und mindesten zwei individuelle UFC-Werte einer Studienvsiste auf $> 1,5 \times \text{ULN}$ stiegen, wurde die Studienmedikation abgebrochen und die Person als Nonresponder bewertet. Nach Abbruch der randomisierten Studienmedikation bzw. nach Beendigung der RW-Periode wurde die Osilodrostat-Behandlung open-label in einer vom Studienpersonal gewählten Dosis wiederaufgenommen bzw. fortgeführt. Patientinnen und Patienten, die die Studie während der RW-Periode abgebrochen haben, konnten anschließend keine Osilodrostat-Behandlung open-label erhalten und nicht in Studienperiode 4 übergehen.

Abkürzungen: bid: zweimal täglich; CYP: Cytochrom P450; LLN: untere Grenze des Normalbereichs; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; RW: Randomized Withdrawal; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UFC: freies Cortisol im Urin.

Protokolländerungen

Es wurden fünf Änderungen des Originalprotokolls vorgenommen, wobei die erste Protokolländerung noch vor Einschluss der ersten Patientinnen und Patienten erfolgte. Die wesentlichen Änderungen der Amendments 2 bis 5 sind nachfolgend zusammengefasst.

Amendment 2 (11. März 2015): Zum Zeitpunkt des Amendments wurden bereits 12 Patientinnen und Patienten in der Studie behandelt.

- Ergänzung lokaler, länderspezifischer Pharmakokinetik-Untersuchungen in China zur Untersuchung potentieller ethnischer Unterschiede in der Pharmakokinetik.
- Lockerung der Protokollvorgaben hinsichtlich des engen therapeutischen Umfangs der Substrate von CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 als Begleitmedikation.
- Berichtigung: Durchführung der Randomisierung über ein Interactive Response Technology System und Verblindung des pharmazeutischen Personals und des Personals für die bioanalytischen und pharmakokinetischen Untersuchungen.
- Einschlusskriterien:
 - o Verkürzung des Mindestzeitraums seit der letzten stereotaktischen Radiochirurgie von 3 auf 2 Jahre.
 - o Einführung eines Re-Screenings, um den langen Wash-out-Zeiten, die für einige Cortisol-senkende Medikamente erforderlich sind, Rechnung zu tragen.
- Ausschlusskriterien:
 - o Änderung der QTcF-Grenzen auf > 450 ms für Männer und > 460 ms für Frauen.
 - o Klarstellung bezüglich der Definition des postmenopausalen Status.
 - o Das Kriterium der Kompression des Chiasma opticum wird auf Personen mit einem hohen Risiko für Makroadenome innerhalb von 2 mm vom Chiasma opticum ausgedehnt.
- Verringerung der Untersuchungsfrequenz der Hormone Serum-11-deoxycortisol, Serum-Aldosteron, spätabendliches Speichel-Cortisol und Serum-11-deoxycorticosteron; Entfernung der Untersuchung des Urin-Aldosteron und Urin-11-deoxycorticosteron; Ergänzung der Untersuchung der adrenalen Geschlechtshormone.
- Zusätzliche Begleitmedikamente waren nun unter bestimmten Bedingungen erlaubt: Spironolacton, Eplerenon, Cyproteronacetat oder Finasterid.

Amendment 3 (29. März 2016): Zum Zeitpunkt des Amendments wurden 75 Patientinnen und Patienten in der Studie behandelt.

- Erweiterte Beschreibung des Dosisverabreichungsprozesses, der Dosisanpassungen und die Kommunikation von Dosierungsanweisungen zur Verringerung des Risikos von Dosierungsfehlern.

- Ergänzung spezifischer Kriterien für die Identifizierung und Behandlung von Personen mit potentiellen medikamenteninduzierten Leberschäden.
- Verlängerung der Dauer der optionalen Extensionsperiode, um zusätzliche langfristige Sicherheitsdaten zu sammeln und um den Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung profitieren, weiterhin Zugang zum Studienmedikament zu ermöglichen.

Amendment 4 (6. Juli 2017): Zum Zeitpunkt des Amendments waren alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

- Erneute Verlängerung der Dauer der optionalen Extensionsperiode, Aktualisierung der End-of-Study-Definition.
- Festlegung der Einzelheiten des Long-term-Safety-Follow-up.
- Überarbeitung der Richtlinien zur Begleitmedikation bezüglich QT-spezifischen Vorgaben: Beschränkung der Liste der nicht-erlaubten Begleitmedikamente auf Medikamente mit "bekanntem Risiko, Torsade de pointes zu verursachen" und "möglichem Risiko, Torsade de pointes zu verursachen", statt auf alle Medikamente, von denen bekannt ist, dass sie die QT verlängern.
- Aktualisierung des Abschnitts „2.7 Benefit-Risk-Assessment“: Ergänzung des Risikos für Neutropenien.

Amendment 5 (29. Juni 2018): Zum Zeitpunkt des Amendments befanden sich noch 91 Patientinnen und Patienten in der Studie.

- Verlängerung der maximalen Dauer der optionalen Extensionsperiode um ein zusätzliches Jahr, um den Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung profitieren, weiterhin Zugang zum Studienmedikament zu ermöglichen, bis eine separate Long-term-Follow-Up-Studie an allen teilnehmenden Zentren verfügbar ist.

Aus den Protokolländerungen ergeben sich keine Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse.

3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
mUFC • Vollständige Response • Partielle Response • Gesamtansprechen • Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline • Zeit bis zum ersten mUFC-Wert außerhalb des Normalbereichs	Morbidität	Ja	Ergänzend ¹⁾
EQ-5D-VAS	Morbidität	Ja	Ja
BDI-II	Morbidität	Ja ²⁾	Ja
Kardiovaskuläre Stoffwechselparameter • Nüchtern glukose • Hämoglobin A1c • Triglyzeride (nüchtern) • Blutdruck • Gewicht • Taillenumfang • BMI	Morbidität	Ja	Nein
Klinische Anzeichen / Körperliche Merkmale basierend auf Fotografien • Gesichtsrötung • Striae • Supraklavikuläre Fettpolster • Dorsale Fettpolster • Proximale Muskelatrophie • Stammfettsucht • Ekchymosen (Blutergüsse) • Hirsutismus (nur bei Frauen)	Morbidität	Ja	Nein
CushingQoL	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Die Vollständige Response bezüglich des mUFC wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

²⁾ Der pU zieht den BDI-II für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ heran.

Abkürzungen: BDI-II: Beck Depression Inventory-II; CushingQoL: Cushing's Disease Health-Related Quality of Life; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

3.1.1 Mortalität

Todesfälle

Die Anzahl an Todesfällen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Es wurde die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

Auswertung:

Für das Dossier wurden die Ereignisse, die während der randomisierten Phase in der SASR (Safety Analysis Set Randomized)-Population aufgetreten sind, zwischen Osilodrostat und Placebo verglichen.

Zusätzlich wurden die Todesfälle aus den unkontrollierten Behandlungsperioden, einschließlich der optionalen Extensionsperiode berichtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Demensprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Periode sowie die unkontrollierten Daten von Osilodrostat über den Studienverlauf herangezogen.

3.1.2 Morbidität

mUFC

Die auf dem mittleren freien Cortisol im Urin (mUFC, mean Urinary Free Cortisol) basierenden Endpunkte „Partielle Response“, „Gesamtansprechen“, „Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline“ und „Zeit bis zum ersten mUFC-Wert außerhalb des Normalbereichs“ sind nicht unmittelbar patientenrelevant und werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Der Endpunkt „Vollständige Response“ gemessen am mUFC wird ebenfalls als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt, aber in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da das Erreichen oder Nicht-Erreichen einer Normalisierung des Cortisols im 24h-Urin ($mUFC \leq ULN$ (obere Grenze des Normalbereichs)) im Rahmen der Therapiesteuerung einen besonderen Stellenwert einnimmt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als Parameter zur Kontrolle der Hypercortisolämie wurde das mUFC anhand einer zentralen Bewertung dreier 24h-Urinproben bestimmt. Basierend auf dem mUFC wurden Ansprechraten, Veränderungen im Vergleich zu Baseline und die Zeit bis zum Verlust des Ansprechens ermittelt.

Die drei Urinproben zur Bestimmung des mUFC wurden für die Baseline-Erhebung innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Studiendosis gesammelt. Während der Behandlungsperioden wurden die drei Urinproben jeweils innerhalb von 7 Tagen vor der nächsten Studienvisite gesammelt, wobei die Urinsammlung der dritten Probe vorzugsweise einen Tag vor der Studienvisite erfolgte. Lagen zu einer Studienvisite nicht ≥ 2 Urinproben vor, so wurde der entsprechende mUFC-Wert als fehlend gewertet.

Erhebungszeitpunkte:

- Baseline
- Während der einarmigen Studienperiode 1 (Dosistitration): Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12
- Während der einarmigen Studienperiode 2: Woche 16, 20 und 24
- Während der randomisiert-kontrollierten Studienperiode 3 (Woche 26–34):
 - Randomisierte Patientinnen und Patienten: Woche 26, 28, 30, 32 und 34
 - Nicht-randomisierte Patientinnen und Patienten: Woche 26, 30, 34
- Während der einarmigen Studienperiode 4: Woche 36, 40, 44 und 48
- Während der optionalen Extensionsperiode: Woche 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132 und 140 sowie End of Treatment (EOT)

Folgende Auswertungen zum mUFC wurden für das Dossier vorgelegt:

1. Vollständige Response bzgl. mUFC

- Definition 1: Als vollständige Response wurde definiert ein $\text{mUFC} \leq \text{ULN}$ ohne Therapieabbruch und ohne Dosiserhöhung in der randomisierten Periode. Eine Reduktion der Dosis oder eine kurzzeitige Unterbrechung der Therapie war zulässig. Diese Definition entspricht der Operationalisierung des primären Endpunktes der Studie C2301 und wurde zur Auswertung der randomisiert kontrollierten Periode (zu Woche 34) in der RAS (Randomized Analysis Set)-Population verwendet.
- Definition 2: Alternativ wurde eine vollständige Response definiert als ein $\text{mUFC} \leq \text{ULN}$ ohne Therapieabbruch in der randomisierten Periode. Eine Dosiserhöhung in der randomisierten Periode führte nicht zur Einstufung als Non-Responder. Diese Definition wurde ebenfalls zur Auswertung der randomisiert kontrollierten Periode (zu Woche 34) in der RAS-Population verwendet.
- Definition 3: Zusätzlich wurde als vollständige Response ein $\text{mUFC} \leq \text{ULN}$ definiert. Ergebnisse zu Woche 12, 24, 26, 30, 34 und 48 wurden bezogen auf das Full Analysis Set (FAS) getrennt für beide Therapiearme der randomisierten Phase, für die nicht randomisierten Patientinnen und Patienten und für das gesamte FAS dargestellt. Zudem wurde für alle nicht zu Placebo randomisierten Patientinnen und Patienten (NRP, Non Randomized to Placebo) der Anteil an vollständigen Respondern zu Woche 48 berichtet.

Für die Berechnung der Responder-Raten wurden Patientinnen und Patienten, die die Studie vor dem jeweils betrachteten Zeitpunkt abgebrochen hatten, als Non-Responder gewertet.

2. Partielle Response bzgl. mUFC

Partielle Response ist definiert als $mUFC > ULN$, jedoch eine mindestens 50 % Reduktion im mUFC gegenüber dem Ausgangswert.

Analysepopulationen:

- FAS: Auswertung getrennt für beide Therapiearme der randomisierten Phase, für die nicht randomisierten Patientinnen und Patienten und für das gesamte FAS
- RAS
- NRP

3. Gesamtansprechen

Gesamtansprechen ist definiert als ein $mUFC \leq ULN$ oder Reduktion im mUFC von mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert.

Analysepopulationen:

- FAS: Auswertung getrennt für beide Therapiearme der randomisierten Phase, für die nicht randomisierten Patienten und für das gesamte FAS
- RAS
- NRP

4. Absolute Änderung des mUFC im Vergleich zu Baseline

Analysepopulationen:

- FAS: Auswertung getrennt für beide Therapiearme der randomisierten Phase, für die nicht randomisierten Patienten und für das gesamte FAS
- RAS
- NRP

5. Zeit bis zum ersten mUFC-Wert außerhalb des Normalbereichs

Der pU legt für die Zeit bis zum ersten mUFC außerhalb des Normalbereiches mit Time-to-loss-of-Control und Time-to-Escape zwei Operationalisierungen vor:

- Time-to-loss-of-Control ist laut SAP definiert als die Zeit (in Tagen) von Randomisierung bis zum ersten Nachweis des Kontrollverlustes (definiert als $mUFC > 1,5 \times ULN$ und mindestens 2 dazugehörige einzelne Werte des freien Cortisols im Urin ($UFC > 1,5 \times ULN$ basierend auf den zentralen Laboranalysen) innerhalb der Randomized-Withdrawal (RW)-Periode. Personen ohne Nachweis eines Kontrollverlustes wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung mit einem $mUFC \leq 1,5 ULN$ während der RW-Periode zensiert. Bei einem Therapieabbruch ohne Vorliegen einer UFC-Bewertung wurden die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Analyse erfolgte für das RAS.
- Time-to-Escape:
Als Escape wurde der erste Kontrollverlust im UFC definiert, der folgende Kriterien erfüllte:
 - o Vorhergehende Normalisierung des UFC ($mUFC \leq ULN$),
 - o der mUFC sowie mindestens 2 dazugehörige einzelne UFC-Werte müssen $>1,5 \times ULN$ betragen,
 - o Kontrollverlust im UFC geht nicht auf eine Medikationsunterbrechung oder Dosisreduktion aus Gründen der Sicherheit zurück und
 - o Kontrollverlust im UFC trat nach der 12-wöchigen Titrationsphase auf.

Time-to-Escape ist definiert als die Zeit (in Tagen) zwischen dem ersten mUFC-Wert $\leq ULN$ und entweder einem Escape-Ereignis oder der letzten mUFC-Messung vor dauerhaftem Therapieabbruch (Zensierung), je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag.

Die Analyse wird für das FAS dargestellt. Patientinnen und Patienten, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, sind dabei aus der Analyse ausgeschlossen. Damit entspricht diese Population für diesen Endpunkt der NRP-Population.

Bewertung

Die Operationalisierung ist zum Großteil nachvollziehbar. Unklarheiten bestehen hinsichtlich der Definition von Time-to-loss-of-Control. In Modul 4 wird angegeben, dass Time-to-loss-of-Control als die Zeit (in Tagen) von der Randomisierung bis zum letzten mUFC-Wert $\leq$ ULN während der randomisierten Studienperiode definiert ist. Falls dieser letzte mUFC-Wert im Normalbereich lag, wurde der Wert zu diesem Studienzeitpunkt zensiert. Damit entspricht die in Modul 4 dargelegte Definition nicht der Definition des Endpunktes Time-to-loss-of-Control im SAP, sondern der Definition des im SAP aufgeführten Endpunktes Time-to-loss-of-Control. Mit der SAP-Änderung vom 6. Juli 2018 wurde der Endpunkt „Time-to-last-Control“ in „Time-to-loss-of-Control“ geändert. Die Analysen im Studienbericht basieren auf dieser post hoc geänderten Definition. Die Bewertung des Endpunktes bezieht sich auf die Angaben im SAP.

Patientenrelevanz und Validität

Eine langfristige Normalisierung des Cortisolspiegels gilt als Therapieziel bei CS [7]. Die Analyse des freien Cortisols im 24h-Urin (≥ 2 Tests) zählt neben der Messung im Serum oder Speichel zu den Verfahren mit hoher diagnostischer Genauigkeit zur Bestimmung einer Hypercortisolämie [6].

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die aus dem UFC abgeleiteten Endpunkte basieren auf einem Laborparameter ohne Symptombefund und sind daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Das Erreichen oder Nicht-Erreichen einer Normalisierung des Cortisols im 24h-Urin ($mUFC \leq ULN$) hat jedoch im Rahmen der Therapiesteuerung einen besonderen Stellenwert. Mit dem Endpunkt „Vollständige Response“ wird das Erreichen einer Normalisierung des Cortisols im Urin anhand von drei verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt:

Hinsichtlich Responder-Definition 1 wird kritisch gesehen, dass Patientinnen und Patienten mit $mUFC \leq ULN$ aber einer Dosiserhöhung in Studienperiode 3 nicht als Responder gewertet werden. Laut Fachinformation kann die Anfangsdosis von 2 mg bid unter Kontrolle des UFC und dem individuellen klinischen Ansprechen allmählich bis maximal 30 mg bid gesteigert werden. Im weiteren Behandlungsverlauf soll das UFC regelmäßig kontrolliert werden. Es wird davon ausgegangen, dass in der Versorgung Dosisreduktionen und -steigerungen im Behandlungsverlauf zum praktischen Alltag gehören werden, um die Normalisierung des mUFC zu erreichen bzw. beizubehalten. Es erscheint daher nicht plausibel, Dosissteigerungen generell als Non-Response zu werten. Des Weiteren ist bei der Interpretation des Endpunktes „Vollständige Response“ in der Definition 1 zu beachten, dass ein Therapieabbruch (jeglicher Ursache) als Non-Response bewertet wurde. Dabei ist unklar, ob Therapieabbrüche aufgetreten sind, die nicht aufgrund eines Kontrollverlustes im UFC oder aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgten.

Im Gegensatz zu Definition 1 wurde in der 2. Definition der vollständigen Response eine Dosiserhöhung nicht als Non-Response gewertet. Jedoch galt ein Therapieabbruch ebenfalls als Non-Response, sodass die oben genannten Einschränkungen zu beachten sind. Diese Definition wurde nur für die Auswertung der randomisierten Studienperiode verwendet. In der 3. Definition galt ein

mUFC $\leq$ ULN ohne weitere Bedingungen als vollständige Response, fehlende Werte wurden als Non-Response gewertet. Die Auswertungen zur Response-Definition 3 beziehen sich auf verschiedene Zeitpunkte im Studienverlauf und liefern Informationen zur Normalisierung des UFC über eine langfristige Behandlungszeit als die 8-wöchige randomisierte Periode für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Allen drei Operationalisierungen ist gemeinsam, dass als Response-Kriterium nicht das Erreichen des Normalbereiches, sondern nur die Unterschreitung der Obergrenze für den mUFC definiert wurde. Durch die fehlende Berücksichtigung der Untergrenze für den mUFC-Wert in der Responder-Definition ist es theoretisch denkbar, dass Patientinnen und Patienten, die unter Behandlung eine Hypocortisolämie erreichten, als Responder in die Analysen eingingen. Nur bei den Definitionen 1 und 2 wäre dies nicht der Fall, wenn die Hypocortisolämie zu einem Therapieabbruch führte, welcher in beiden Definitionen als Non-Response in die Analysen einging.

Insgesamt wird Responder-Definition 1 als nicht geeignete Operationalisierung für eine Normalisierung des Cortisolspiegels angesehen. Der Endpunkt „Vollständige Response“ in Definition 2 wird als Operationalisierung für eine Normalisierung des Cortisols bezogen auf die randomisierte Studienperiode in der RAS-Population ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Zudem erfolgt eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Responder-Definition 3 für die unkontrollierten Daten der FAS-Population zu Woche 24, 34 und 48 sowie in der optionalen Extensionsperiode.

Mit den Endpunkten „Time-to-loss-of-Control“ und „Time-to-Escape“ wurde die Zeit bis zum ersten mUFC über $1,5 \times$ ULN erfasst. Es kann den Ausführungen des pU nicht gefolgt werden, dass diese Endpunkte die Zeit bis zum ersten mUFC außerhalb des Normalbereiches abbilden, da in den Operationalisierungen nicht der Normalbereich, sondern nur der ULN berücksichtigt wurde. Insgesamt ist fraglich, ob der Aspekt, wann zum ersten Mal der ULN des UFC unter einer Therapie (mit dem Faktor 1,5) überschritten wird, eine besondere über die der vollständigen Response hinausgehende Bedeutung für die Prognose und den weiteren Behandlungsverlauf hat. Mit der vollständigen Response liegen Endpunkte vor, die den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mUFC-Werten $\leq$ ULN über den Studienverlauf erfassen. Vor dem Hintergrund, dass durch eine Dosisanpassung theoretisch erneut eine Normalisierung des mUFC erreicht werden und ein Patient oder eine Patientin im Studienverlauf mehrfach zwischen dem Status Responder und Nonresponder wechseln kann, erscheint die Zeit bis zum ersten mUFC über $1,5 \times$ ULN von untergeordneter Bedeutung.

Während als Response-Kriterium für die Responderdefinitionen ein mUFC $\leq$ ULN festgelegt war, wurden für die Endpunkte „Time-to-loss-of-Control“ und „Time-to-Escape“ $1,5 \times$ ULN als Schwellenwert für den Verlust der Kontrolle im mUFC definiert. Es wurde keine Rationale angegeben, warum unterschiedliche Schwellenwerte festgelegt wurden. Da das Therapieziel im Anwendungsgebiet die Normalisierung des Cortisols im 24h-Urin ist (d. h. mUFC $\leq$ ULN) erscheint die Verwendung von $1,5$ ULN nicht plausibel.

Weitere Limitationen in der Interpretation des Endpunktes „Time-to-Escape“ ergeben sich daraus, dass ein Kontrollverlust im UFC, der auf eine Medikationsunterbrechung oder Dosisreduktion aus Gründen der Sicherheit zurückzuführen war, nicht als Escape-Ereignis erfasst wurde. Medikationsunterbrechungen aufgrund von Hypocortisolismus mit der Folge eines Anstiegs im UFC über die Obergrenze des Normalbereichs scheinen damit nicht als Ereignis in die Time-to-Escape-Analyse eingegangen zu sein. Für den Endpunkt „Time-to-Escape“ ergibt sich zudem ein hohes Risiko für

Selektionsbias, da sich die Analyse per Definition nicht auf alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bezieht, sondern nur auf Personen, die eine Normalisierung des mUFC erreicht haben.

Die Endpunkte „Time-to-loss-of-Control“ und „Time-to-Escape“ werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D-VAS) herangezogen. Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

- Erhebungszeitpunkte:
 - o Baseline
 - o Während der einarmigen Studienperiode 1 und 2: Woche 4, 8, 12 und 24
 - o Während der randomisiert-kontrollierten Studienperiode 3 (Woche 26-34):
 - o Randomisierte Patienten: Woche 26, 28, 30, 32 und 34
 - o Nicht-randomisierte Patientinnen und Patienten: Woche 26, 30 und 34
 - o Während der einarmigen Studienperiode 4: Woche 48
 - o Während der optionalen Extensionsperiode: Woche 72 und 96, EOT
- Auswertung – Als kontinuierlich skalierte Variable in folgenden Analysepopulationen:
 - o RAS
 - o FAS: nichtvergleichende Auswertungen für die randomisierte Studienpopulation getrennt nach Behandlungsarm, für die nicht-randomisierte Studienpopulation und für das gesamte FAS
 - o NRP

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Validität und Patientenrelevanz

Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen, um den allgemeinen Gesundheitszustand abzubilden. Informationen zur klinischen Relevanz von Unterschieden legte der pU in Modul 4 nicht vor.

Die EQ-5D-VAS wird der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Periode der RAS-Population sowie die unkontrollierten Daten von Osilodrostat über den Studienverlauf in der FAS-Population herangezogen. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Unterschiede zwischen den Mittelwerten legt der pU in Modul 4 für den randomisierten Vergleich Analysen zum Hedges' g vor.

BDI-II

Der Endpunkt „BDI-II“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Der Beck Depression Inventory-II (BDI-II) ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Schwere einer Depression bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren. Er besteht aus 21 Fragen, welche die Schwere der einzelnen Symptome während der vergangenen zwei Wochen erfassen. Jede Frage hat vier Antwortmöglichkeiten, welche jeweils mit 0 bis 3 Punkten gewertet werden. Die Summe dieser Punkte ergibt den Gesamtscore (0 bis 63). Höhere Werte geben eine stärkere Depression an.

- Erhebungszeitpunkte: Der BDI-II sollte nach dem CushingQoL und vor dem EQ-5D ausgefüllt werden und vor jeglicher Medikationseinnahme und Untersuchung.
 - o Baseline
 - o Während der einarmigen Studienperiode 1 und 2: Woche 4, 8, 12 und 24
 - o Während der randomisiert-kontrollierten Studienperiode 3 (Woche 26-34):
 - o Randomisierte Patienten: Woche 26, 28, 30, 32 und 34
 - o Nicht-randomisierte Patientinnen und Patienten: Woche 26, 30 und 34
 - o Während der einarmigen Studienperiode 4: Woche 48
 - o Während der optionalen Extensionsperiode: Woche 72 und 96, EOT
- Auswertung – Als kontinuierlich skalierte Variable in folgenden Analysepopulationen:
 - o RAS
 - o FAS: nicht-vergleichende Auswertungen für die randomisierte Studienpopulation getrennt nach Behandlungsarm, für die nicht-randomisierte Studienpopulation und für das gesamte FAS
 - o NRP

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der BDI-II stellt einen patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie „Morbidität“ dar.

Validität

Der BDI-II stellt eine Weiterentwicklung des BDI dar. Das Original-Instrument wurde basierend auf Interviews mit Patientinnen und Patienten mit Depressionen 1961 entwickelt. Die Revision zum BDI erfolgte, um das Instrument den Kriterien zur Diagnose einer Depression gemäß „Diagnostischem und Statistischem Manual Psychischer Störungen IV“ (DSM-IV) anzupassen und die inhaltliche Validität durch Aufnahme neuer diagnoserelevanter und Ausschluss diagnose-irrelevanter Items zu verbessern [2]. In verschiedenen psychiatrischen und nichtpsychiatrischen Stichproben wiesen die englischsprachige Version des BDI-II als auch nicht-englischsprachige Versionen eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs α : 0,84–0,94) auf. Die Test-Retest-Reliabilität wurde in einer Studie mit 26 Personen mit psychiatrischen Erkrankungen bestätigt ($r = 0,93$) [2]. In Hinblick auf die Konstruktvalidität wurde in mehreren Untersuchungen eine zweidimensionale

Struktur des BDI-II mit einem kognitiv-affektiven Faktor und einem somatisch-vegetativen Faktor beschrieben, zum Teil allerdings auch eine dreidimensionale Struktur [13]. Der Fragebogen zeigte hohe Korrelationen mit anderen Depressionsskalen ($r = 0,66-0,86$) und etwas geringere Korrelationen mit Skalen zur Erfassung von Angst ($r = 0,37-0,83$) [13]. Der BDI-II diskriminiert gut zwischen Gesunden und Depressiven sowie zwischen unterschiedlichen Schweregraden der Depression [2]. Es wurden zwei Studien identifiziert, die Informationen zur Änderungssensitivität des BDI-II liefern. In einer Studie zur Untersuchung der deutschsprachigen Version mit 50 Patientinnen und Patienten mit unipolarer Depression wurden statistisch signifikante Korrelationen zwischen den Veränderungen im BDI-II und den Veränderungen im Fragebogen zur Depressionsdiagnostik nach DSM-IV ($r = 0,73$) sowie zwischen den Veränderungswerten des BDI-II und der Montgomery-Asperg-Depressionsskala ($r = 0,69$) beobachtet [4]. Eine japanische Studie zeigte basierend auf den Daten von 40 Patientinnen und Patienten, dass die japanischsprachige Version des BDI-II sensitiv auf Veränderungen der Depressionsschwere reagiert [3].

Informationen zu den psychometrischen Eigenschaften des BDI-II bei CD liegen nicht vor.

Bewertung

Trotz fehlender Informationen für die Indikation des CD wird der BDI-II als geeignet eingeschätzt, patientenrelevante Effekte in der Kategorie „Morbidität“ zu erfassen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Periode der RAS-Population sowie die unkontrollierten Daten von Osilodrostat über den Studienverlauf in der FAS-Population herangezogen. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Unterschiede der Mittelwerte legt der pU in Modul 4 für den randomisierten Vergleich Analysen zum Hedges' g vor.

Kardiovaskuläre Stoffwechselwerte assoziiert mit Morbus Cushing

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Stoffwechselwerte“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als kardiovaskuläre Stoffwechselfparameter, die mit CD assoziiert sind, wurden Glucose in mg/dl (nüchtern), Hämoglobin A1c in %, Triglyzeride in mmol/l (Cholesterol, LDL-, HDL-Cholesterol, Triglyceride nüchtern), systolischer Blutdruck in mmHg, diastolischer Blutdruck in mmHg, Gewicht in kg, Taillenumfang in cm und BMI in kg/m^2 untersucht.

- Erhebungszeitpunkte:
 - o Die Parameter wurden unterschiedlich häufig im Studienverlauf erhoben, jedoch mindestens immer am Ende jeder Studienperiode.
- Auswertung – Als kontinuierliche Variable in folgenden Analysepopulationen:
 - o RAS
 - o FAS: nicht-vergleichende Auswertungen für die randomisierte Studienpopulation getrennt nach Behandlungsarm, für die nicht-randomisierte Studienpopulation und für das gesamte FAS
 - o NRP

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt basiert auf Laborparametern ohne Symptombezug und wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der pU beschreibt abnormale kardiovaskuläre Stoffwechselparameter als häufige Begleiterscheinung des CS, welche im Zusammenhang mit der für CS beschriebenen erhöhten kardiovaskulären Mortalität stehen. Eine Validierung dieser Parameter als Surrogat-Endpunkte für die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität wurde nicht vorgelegt. Die Validität der Erfassung der kardiovaskulären Parameter wird an dieser Stelle nicht beurteilt, da der Endpunkt aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Klinische Anzeichen / Körperliche Merkmale

Der Endpunkt „Klinische Anzeichen / Körperliche Merkmale“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund teilweise nicht nachvollziehbarer Operationalisierung, unzureichender Validität und unklarer unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Bewertung des äußeren Erscheinungsbildes wurden anhand fotografischer Aufnahmen folgende klinische Anzeichen / körperlichen Merkmale untersucht:

- Gesichtsrötung,
- Striae (Dehnungsstreifen),
- supraklavikuläre Fettpolster,
- dorsale Fettpolster,
- proximale Muskelatrophie,
- Stammfettsucht,
- Blutergüsse und
- Hirsutismus (nur bei Frauen).

Als Grundlage für die Bewertung wurden pro Person und Studienzeitpunkt vier fotografische Aufnahmen gemacht: jeweils eine Aufnahme frontal und eine lateral vom Kopf-Schulterbereich (zur Bewertung der Gesichtsrötung und supraklavikulären und dorsalen Fettpolster) und jeweils eine Aufnahme frontal und eine dorsal vom Rumpf (zur Bewertung der anderen fünf Merkmale). Jedes Merkmal wurde anhand der Fotografien durch das Prüfpersonal auf einer semi-quantitativen Likert-Skala (0 = keine Anzeichen, 1 = mild, 2 = gemäßigt, 3 = schwer) beurteilt. Gemäß Modul 4 wurde zusätzlich eine Bewertung durch eine zentrale Stelle durchgeführt.

- Erhebungszeitpunkte:
 - o Baseline
 - o Während der einarmigen Studienperiode 1 und 2: Woche 12, 24
 - o Während der randomisiert-kontrollierten Studienperiode 3 (Woche 26-34):
 - o Randomisierte Patienten: Woche 34
 - o Nicht-randomisierte Patientinnen und Patienten: Woche 34
 - o Während der einarmigen Studienperiode 4: Woche 48
 - o Während der optionalen Extensionsperiode: Woche 72 und EOT

- Auswertung:
 - o Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline wurde für die FAS-Population ausgewertet. Die Ergebnisse wurden getrennt für beide Therapiearme der randomisierten Phase, für die nicht randomisierten Patientinnen und Patienten und für das gesamte FAS berichtet.
 - o Zusätzlich wurden für alle nicht zu Placebo randomisierten Patientinnen und Patienten die Ergebnisse zu Woche 48 im Dossier (Modul 4) dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur in Teilen nachvollziehbar. Es stimmen die Ausführungen in Modul 4 hinsichtlich einer zentralen Beurteilung der Merkmale nicht mit den Angaben im Studienprotokoll überein, in dem eine lokale Einschätzung durch das Prüfpersonal beschrieben ist. Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, ob ein Manual für eine standardisierte Bewertung des Ausmaßes der körperlichen Merkmale anhand der Fotografien zur Verfügung stand. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Angaben im Studienprotokoll.

Patientenrelevanz und Validität

Die zur Bewertung des äußeren Erscheinungsbildes berücksichtigten Merkmale stellen typische klinische Merkmale bzw. Symptome bei CS dar. Mit der vorliegenden Operationalisierung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten erfasst, die gemäß der Beurteilung durch das lokale Prüfpersonal basierend auf Fotografien, eine Verbesserung im Ausmaß der Merkmale von mindestens einer Kategorie erzielten. Diese Operationalisierung wird aufgrund mehrerer Aspekte kritisch bewertet. Es bleibt unklar, inwieweit diese Fremdbeurteilung des äußeren Erscheinungsbildes die Patientenperspektive widerspiegelt und die vom Prüfpersonal eingeschätzten Veränderungen im Ausmaß der klinischen Merkmale von den Patientinnen und Patienten als relevant erachtet werden. Da keine weiteren Informationen vorliegen, ist zum anderen fraglich, inwieweit eine standardisierte Bewertung des Ausmaßes der körperlichen Merkmale erfolgen konnte, d. h. ob die Schwere der klinischen Merkmale valide erfasst werden konnte. Aufgrund dieser Limitationen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

3.1.3 Lebensqualität

CushingQoL

Der Endpunkt „CushingQoL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Cushing's Disease Health-Related Quality of Life (CushingQoL) ist ein Instrument zur Erhebung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit CS. Er besteht aus 12 Items, die folgende sieben Themen abdecken: tägliche Aktivitäten, Heilung und Schmerz, Gemütslage und Selbstvertrauen, soziale Bedenken, physisches Erscheinungsbild, Erinnerungsvermögen sowie Bedenken bzgl. der Zukunft. Für die Studie C2301 wurde der Bezugszeitraum der Fragen von ursprünglich vier Wochen des Originalfragebogens auf eine Woche verkürzt.

Die Fragen werden auf einer 5-Punkt-Likert-Skala von den Patientinnen und Patienten beantwortet. Die Ergebnisse werden in einem Gesamtscore sowie zwei Subscores (Subskalen „Physical

Problems“ und „Psychosocial Issues“) zusammengefasst und dafür jeweils in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität.

- Erhebungszeitpunkte:
 - o Baseline
 - o Während der einarmigen Studienperiode 1 und 2: Woche 4, 8, 12 und 24
 - o Während der randomisiert-kontrollierten Studienperiode 3 (Woche 26-34):
 - o Randomisierte Patienten: Woche 26, 28, 30, 32 und 34
 - o Nicht-randomisierte Patientinnen und Patienten: Woche 26, 30 und 34
 - o Während der einarmigen Studienperiode 4: Woche 48
 - o Während der optionalen Extensionsperiode: Woche 72 und 96, EOT
- Auswertung – Als kontinuierlich skalierte Variable in folgenden Analysepopulationen:
 - o RAS
 - o FAS: nicht-vergleichende Auswertungen für die randomisierte Studienpopulation getrennt nach Behandlungsarm, für die nicht-randomisierte Studienpopulation und für das gesamte FAS
 - o NRP

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der CushingQoL erfasst die krankheitsspezifische Lebensqualität und wird daher als patienten-relevant bewertet.

Validität

Der CushingQoL wurde als krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheits-spezifischen Lebensqualität in der Indikation CS von Webb et al. (2008) entwickelt [14]. In einer späteren Publikation von Nelson et al. (2013) wird ausgeführt, dass zur Fragebogenentwicklung Fokusgruppen und Einzelinterviews mit Patientinnen und Patienten durchgeführt wurden, um die Konzeptidentifizierung, Itemgenerierung, Bewertung der Wichtigkeit und Häufigkeit der Items sowie die Verfeinerung der Items zu unterstützen [5]. Gemäß Webb et al. wurden dabei 10 Patientinnen und Patienten zu den Beeinträchtigungen in ihrem täglichen Leben durch CS befragt. 34 initiale Items wurden einer explorativen Faktorenanalyse und einer Rasch-Analyse unterzogen und die Items auf 12 reduziert. Weiterführende Informationen zur Wahl des Antwortformates und des Bezugszeitraumes von 4 Wochen sind in den vorliegenden Publikationen nicht verfügbar.

Zur Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften wurde der 12 Items umfassende Fragebogen mit einem Bezugszeitraum von 4 Wochen zunächst in einer Querschnittsstudie bei 125 Patientinnen und Patienten mit CS angewendet [14]. Dabei zeigte sich eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs α : 0,87). Der CushingQoL-Gesamtscore war mit einer Selbsteinschätzung des Gesundheitsstatus auf einer 7-Punkte-Skala assoziiert. Zudem wies der Gesamtscore moderate Korrelationen zu allen Domänen des SF36 auf (Pearsons Korrelationskoeffizienten: 0,6–0,7). Erhöhte UFC-Werte korrelierten statistisch signifikant mit schlechteren CushingQoL-Werten und normalisierte UFC-Werte mit besseren CushingQoL-Werten [14]. Eine weitere Untersuchung der Validität des CushingQoL basierte auf den Daten einer Interventionsstudie mit Pasireotid bei CD (N = 162) [5]. Diese Studie bestätigt die gute interne Konsistenz des Instruments. Die Ergebnisse

zeigen statistisch signifikante Korrelationen zwischen den Veränderungen im CushingQoL-Gesamtscore und den Veränderungen im mUFC, BMI und BDI-II nach 6 und 12 Monaten der Beobachtung. Zur weiteren Untersuchung der Änderungssensitivität wurde die „Guyatt responsiveness statistics“ (responsiveness effect size) berechnet, um den CushingQoL-Gesamtscore zwischen Therapie-Respondern und Non-Respondern zu vergleichen. Moderate responsiveness effect sizes (ES) wurden bei Patientinnen und Patienten beobachtet, die eine Reduktion im Gewicht um 5 % erzielten (ES: 0,57–0,58). Geringe bis moderate responsiveness effect sizes wurde bei Personen mit einer Reduktion im BMI um ein Level (ES: -0,13–0,34), einer Reduktion im Taillenumfang um 5 % (ES: 0,33–0,37) und einer Normalisierung des mUFC (ES: <0,1–0,14).

Hinsichtlich der Skalenstruktur beschreibt die Entwicklergruppe das Instrument als eindimensional und empfiehlt die Bildung eines Gesamtscores [14]. Während die Ergebnisse einer konfirmatorischen Faktorenanalyse der Studie von Nelson et al. die 1-Faktor-Struktur des CushingQoL unterstützen [5], schlagen Tiemensma et al. (2016) eine 2-Subskalen-Struktur vor [12]. Grundlage dafür ist eine Untersuchung mit 341 Patientinnen und Patienten mit CS, bei der verschiedene Scoring-Optionen (1- vs. 2- vs. 3-Skalen-Modell) miteinander verglichen wurden. In der exploratorischen Faktorenanalyse der Daten von 120 Personen zeigte sowohl der Gesamtscore als auch die 2-Subskalen-Struktur eine adäquate Modellanpassung (model fit), wobei sich die 2-Subskalen-Struktur bestehend aus der Subskala „Physical Problems“ mit 3 Items und der Subskala „Psychosocial Issues“ mit 9 Items als bestes Modell erwies. Auch in der anschließenden konfirmatorischen Faktorenanalyse (N = 221) zeigte sich die 2-Subskalen-Struktur der 1-Faktor-Struktur überlegen. Vor dem Hintergrund, dass Lebensqualität als ein multidimensionales Konstrukt verstanden wird und basierend auf ihren Ergebnissen, empfehlen Tiemensma et al. das Scoring über die 2 Subskalen. Dadurch wird eine separate Betrachtung der körperlichen und der psychosozialen Dimension ermöglicht.

Bewertung

Basierend auf diesen Validierungsstudien wird der CushingQoL als geeignet angesehen, Effekte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erfassen. Einschränkung ist zu beachten, dass für den veränderten Bezugszeitraum der einzelnen Fragebogen-Items keine Validierung vorliegt.

Als patientenrelevanter Endpunkt wird der CushingQoL mit Gesamtscore und den Subskalen für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei stützt sich die Nutzenbewertung auf die randomisiert kontrollierte Periode der RAS-Population sowie auf die unkontrollierten Daten von Osilodrostat über den Studienverlauf in der FAS-Population. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Unterschiede der Mittelwerte legt der pU in Modul 4 für den randomisierten Vergleich Analysen zum Hedges' g vor.

3.1.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschten Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Anzeichen, Symptom oder jede Erkrankung, welche bei einer Patientin oder einem Patienten nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation auftrat. Abnormale Laborbefunde wurden als UE gewertet, wenn sie klinische Anzeichen oder Symptome induzierten, als klinisch bedeutsam eingeschätzt wurden oder eine therapeutische Behandlung oder Veränderungen in der Studienmedikation erforderlich machten. Die UE-Analysen berücksichtigen die UE, die an oder nach dem ersten Tag der Studienmedikation aufgetreten sind.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 20.1, nach Preferred Term und Systemorganklasse.

Der Schweregrad der UE wurde gemäß Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, des National Cancer Institute klassifiziert. Im Fall, dass für ein UE keine CTCAE-Klassifikation existierte, wurde der Schweregrad als mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich klassifiziert.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein UE definiert, das

- tödlich war,
- lebensbedrohlich war,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte oder
- als ein wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde.

Folgende UE von besonderem Interesse wurden a priori definiert:

- UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus
- UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennieren-hormon-Vorläufer(n)
- UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysen-tumors
- UE im Zusammenhang mit QT-Verlängerung / UE mit arrhythmogenem Potential
- Erhebungszeitpunkte: Zu jeder Studienvisite bis 30 Tage nach der letzten Dosis.
- Auswertung: Die Auswertungen für das Dossier beziehen sich auf die SASR-Population für die RW-Periode und die NRP-Population für die nicht-vergleichende Osilodrostat-Behandlung. Für UE jeglichen Schweregrades wurden zusätzlich Auswertungen in Modul 4 vorlegt, in denen UE der Grunderkrankungen nicht berücksichtigt wurden (= „UE (ohne Grunderkrankung)“).

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar.

UE sollten bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung erfasst werden. Unklar ist für die Auswertung der RW-Periode, wie mit UE, die bis 30 Tage nach Ende der 8-wöchigen RW-Periode bzw. nach Abbruch der Studienmedikation aufgetreten sind, umgegangen wurde. Es ist unklar, ob diese UE in der RW-Periode oder für die darauffolgende Open-label-Behandlung mit Osilodrostat berücksichtigt wurden.

Nicht direkt nachvollziehbar ist, welche Preferred Terms den a priori definierten UE von besonderem Interesse zu Grunde liegen. In den Studienunterlagen wird auf eine Excel-Datei verwiesen, in der die UE-Gruppierungen festgelegt sind, welche nicht verfügbar ist.

Für „UE (ohne Grunderkrankung)“ hat der pU > 100 Preferred Terms in Modul 4 definiert, die als erkrankungsbezogene Ereignisse bei der Analyse der „UE (ohne Grunderkrankung)“ nicht berücksichtigt wurden. Eine Begründung für diese Auswahl der Preferred Terms liegt nicht vor. Daher ist nicht nachvollziehbar, ob diese Liste der Preferred Terms vollständig ist und ob alle in dem Endpunkt „UE (ohne Grunderkrankung)“ nichtberücksichtigten Preferred Terms tatsächlich UE der Grunderkrankungen darstellen. Im Studienprotokoll sind keine Angaben zu den UE ohne Grunderkrankung verfügbar. Daher wird davon ausgegangen, dass diese Preferred Terms nicht prä-spezifiziert waren.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Die Ergebnisse zu den UE des randomisierten Vergleichs und die unkontrollierten Daten der UE der SAS (Safety Analysis Set)-Population zum finalen Datenschnitt werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Die Auswertung in der NRP-Population wird als nicht adäquat angesehen (siehe Kapitel 3.2). Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden. Die im Dossier, Modul 4, abgebildeten Ergebnisse zu den „UE (ohne Grunderkrankung)“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Begründung der Auswahl der zur Grunderkrankung zugerechneten Preferred Terms und der fehlenden Präspezifizierung nicht berücksichtigt.

3.1.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Endpunkt Studienvisite (Woche)	mUFC-Response	Patientenberichtete Endpunkte	UE, Todesfälle
Baseline	x	x	x
Studienperiode 1 (Osilodrostat-Dosistitration)			
Woche 2	x		x ²⁾
Woche 4	x	x	
Woche 6	x		
Woche 8	x	x	
Woche 10	x		
Woche 12	x	x	
Studienperiode 2 (Osilodrostat-Behandlung)			
Woche 16	x		x ²⁾
Woche 20	x		
Woche 24	x	x	
Studienperiode 3 (RW-Periode)			
Woche 26	x	x	x ²⁾
Woche 28	x ¹⁾	x ¹⁾	
Woche 30	x	x	
Woche 32	x ¹⁾	x ¹⁾	
Woche 34	x	x	
Studienperiode 4			
Woche 36	x		x ²⁾
Woche 40	x		
Woche 44	x		
Woche 48	x	x	
Optionale Extensionsperiode			
Woche 60	x		x ²⁾
Woche 72	x	x	
Woche 84	x		
Woche 96	x	x	
Woche 108	x		
Woche 120	x		
Woche 132	x		
Woche 140	x		
End of Treatment	x	x	

¹⁾ Gilt nur für randomisierte Population.

²⁾ UE wurden zu jeder Studienvisite bis 30 Tage nach der letzten Dosis erhoben.

Abkürzungen: mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; RW: Randomized Withdrawal; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

3.2 Statistische Methoden

Definition der Analysepopulationen

Tabelle 6: Analyse-Populationen

Analyse-Population	Beschreibung	N
Full Analysis Set (FAS)	Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Osilodrostat erhalten haben.	137
	Für nicht-vergleichende Auswertungen der Endpunkte der Wirksamkeit über den Studienverlauf (einschließlich Extensionsperiode).	
Safety Analysis Set (SAS)	Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Osilodrostat erhalten haben und mindestens eine gültige Post-Baseline-Bewertung der Sicherheit hatten.	137
	Für nicht-vergleichende Auswertungen der Endpunkte der Sicherheit über den Studienverlauf (einschließlich Extensionsperiode).	
Randomized Analysis Set (RAS)	Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisiert zugeteilten Studienmedikation erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten wurden in ihren zugeteilten Behandlungsgruppen analysiert (Intention-to-Treat).	70
	Für Auswertungen der Endpunkte der Wirksamkeit im randomisierten Vergleich.	
Safety Analysis Set for randomized withdrawal period (SASR)	Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisiert zugeteilten Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine gültige Post-Baseline-Bewertung der Sicherheit während der Randomized-Withdrawal-Periode hatten.	70
	Für Auswertungen der Endpunkte der Sicherheit im randomisierten Vergleich.	
Zusätzlich für das Dossier		
Not Randomized to Placebo (NRP)	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patientinnen und Patienten.	102
	Für nicht-vergleichende Auswertungen für Woche 48.	

Die im Dossier (Modul 4) dargestellten nicht-vergleichenden Auswertungen zu Woche 48 in der NRP-Population werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. In der NRP-Population sind Patientinnen und Patienten, die während der randomisiert kontrollierten Periode für 8 Wochen zur Placebo-Behandlung randomisiert wurden (35 von 137 Personen), komplett ausgeschlossen. Dagegen sind in FAS und SAS alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten enthalten, die mit Osilodrostat behandelt wurden. Bezogen auf die Gesamtdauer der unkontrollierten Behandlung mit Osilodrostat im FAS bzw. SAS wird der Einfluss der maximal 8-wöchigen Placebo-Behandlung von 34 Patientinnen und Patienten auf die beobachteten Osilodrostat-Effekte basierend auf den unkontrollierten Daten in der Langzeitbeobachtung als eher gering eingeschätzt. Das gilt besonders, wenn Langzeitdaten in Woche 72 oder das Auftreten unerwünschter Ereignisse nach einer medianen Behandlungsdauer von 130 Wochen betrachtet werden. Für die Nutzenbewertung wird bei Betrachtung der unkontrollierten Daten über den Studienverlauf die FAS- bzw. die SAS-Population herangezogen, wobei die Placebo-Exposition von 34 Patientinnen und Patienten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wird.

Analysen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten bzw. dargestellten Endpunkte

mUFC-Response

Auswertung des randomisierten Vergleichs

Für den Vergleich des Anteils an Patientinnen und Patienten mit Response zwischen den Gruppen wurde das Relative Risiko ermittelt (nicht stratifizierte Analyse). Fehlende Werte wurden als Non-Response gewertet. Das 95%-Konfidenzintervall (KI) basiert auf der exakten Clopper-Pearson-Methode, p-Werte basieren auf dem exakten Test nach Fisher.

Nicht-vergleichende Auswertung über den Studienverlauf

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Response (absolut und prozentual bezogen auf die FAS-Population) wird berichtet. Fehlende Werte wurden als Non-Response gewertet. Patientinnen und Patienten, die während der RW-Periode Placebo erhielten, gingen zu den jeweiligen Zeitpunkten mit all ihren Daten ein – unabhängig, ob sie zu diesem Zeitpunkt Osilodrostat oder Placebo erhielten.

Kontinuierlich skalierte Daten der patientenberichteten Endpunkte

Auswertung des randomisierten Vergleichs

Die kontinuierlich skalierten Daten der patientenberichteten Endpunkte wurden für den Studienbericht neben einer deskriptiven Auswertung mit einem gemischten Modell für Messwertwiederholungen (MMRM) in der RAS-Population analysiert. Fehlende Werte wurden gemäß SAP nicht ersetzt. Abweichend von der geplanten Analyse im gemischten Modell wurden die Stratifizierungsvariablen nicht berücksichtigt.

Für das Dossier wurden die Daten der randomisierten Studienperiode anhand zweier anderer Modelle ausgewertet und jeweils das Hedges' g geschätzt. Die Auswertung erfolgte gemäß Modul 4 zum einen nach dem ITT-Ansatz mittels eines ANCOVA-Modells und zum anderen nach dem genannten No-Switch-Ansatz im MMRM.

Für den ITT-Ansatz wurde gemäß Modul 4 zur Schätzung des Hedges' g ein ANCOVA-Modell mit Veränderung des betrachteten Parameters zu Baseline als abhängiger Variable und Behandlung und Wert des Parameters zu Baseline als Kovariaten verwendet.

Für den No-Switch-Ansatz wurden nur Daten aus der randomisierten Phase verwendet, die zu den Zeitpunkten erhoben wurden, zu denen die Patientin bzw. der Patient wie geplant behandelt wurde. Die Daten der Placebo-Patientinnen und -Patienten, die die Placebo-Behandlung frühzeitig abbrachen, wurden ab dem Zeitpunkt des Abbruchs nicht mehr berücksichtigt. Gemäß Modul 4 wurden alle Werte nach dem Abbruch mit MMRM imputiert, wobei der Mittelwert (MW) der Placebo-Patientinnen und -Patienten verwendet wurde. Es wurde angegeben, dass zur Schätzung des Hedges' g im No-Switch-Ansatz ein MMRM mit Veränderung des betrachteten Parameters zu Baseline als abhängiger Variable und Behandlung, Zeit, Zeit × Behandlung und Wert des Parameters zu Baseline als Kovariaten verwendet wurde.

Aufgrund der Abweichungen vom ITT-Ansatz werden in der Nutzenbewertung die Analysen des No-Switch-Ansatzes nicht berücksichtigt.

Nicht-vergleichende Auswertung über den Studienverlauf

Die im Studienbericht berichteten mittleren Werte mit Standardabweichung (SD) und die mittleren Veränderungen im Vergleich zu Baseline über den Studienverlauf in der FAS-Population werden in der Nutzenbewertung herangezogen. In die Auswertungen gingen Patientinnen und Patienten, die während der RW-Periode Placebo erhielten, zu den jeweiligen Zeitpunkten mit all ihren Daten ein – unabhängig, ob sie zu diesem Zeitpunkt Osilodrostat oder Placebo erhielten.

Unerwünschte Ereignisse

Auswertung des randomisierten Vergleichs

Für den Vergleich des Anteils an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis zwischen den Gruppen während der 8-wöchigen randomisierten Periode wurde das Relative Risiko [95%-KI] ermittelt und der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf statistische Signifikanz getestet. Es liegen keine Informationen zu den verwendeten statischen Methoden vor.

Nicht-vergleichende Auswertung über den Studienverlauf

Der Anteil an Patientinnen und Patienten der SAS-Population mit mindestens einem Ereignis zum finalen Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Im Unterschied zu den Analysen im Interims-CSR, bei denen angegeben wurde, dass die UE, die unter der Placebo-Behandlung aufgetreten sind, nicht berücksichtigt wurden, findet sich für die Analysen zum finalen Datenschnitt eine solche Angabe nicht. Damit ist unklar, ob in den in der Nutzenbewertung abgebildeten Analysen nur die UE der SAS-Population erfasst sind, die unter Osilodrostat aufgetreten sind, oder auch die UE der 8-wöchigen Placebo-Behandlung.

Subgruppenanalysen

In Modul 4 wurden für den randomisierten Vergleich folgende a priori definierten Subgruppenanalysen dargestellt:

- Stratifizierungsfaktor: vorherige Bestrahlung der Hypophyse (ja vs. nein)
- Stratifizierungsfaktor: individuelle Osilodrostat-Dosis zu Woche 24 (≤ 5 vs. > 5 mg bid)

Zusätzlich wurden post hoc folgende Subgruppen analysiert:

- Krankheitsstatus: de novo und persistent/rezidivierend
- Vorangegangene Pasireotid-Behandlung (ja vs. nein)
- Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnizität (kaukasisch vs. andere)
- Region (Asien vs. Europa vs. Amerika)
- mUFC bei Screening (≤ 5 vs. $> 5 \times \text{ULN}$)

3.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Die Studie C2301 liefert zum einen Daten zu einer 8-wöchigen RW-Periode, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Weiterbehandlung mit Osilodrostat in einer definierten Dosis im Vergleich zum Absetzen der Osilodrostat-Behandlung (= Placebo) bei Patientinnen und Patienten untersucht wurde, die bereits ein Ansprechen im mUFC erreicht haben, sowie unkontrollierte Daten zu der Osilodrostat-Behandlung über den Studienverlauf. Die unkontrollierten Ergebnisse sind generell mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden. Für die RW-Periode ist die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene nachfolgend dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Randomized-Withdrawal-Periode der Studie C2301

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler/in	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
RW-Periode der Studie C2301	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Ja ³⁾	Nein	Ja ⁴⁾	Niedrig

¹⁾ Es wurde eine Block-Randomisierung mit Blockgrößen von 4 verwendet, um eine ausgewogene Randomisierung innerhalb der 4 Strata sicherzustellen.

²⁾ Die Randomisierungsliste wurde vom externen IVRS-Anbieter mit einem validierten System erstellt, das die Zuordnung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisiert. Diese Randomisierungsnummern wurden randomisiert den zwei Behandlungsgruppen zugeordnet, die wiederum mit Medikamentennummern verknüpft wurden. Es wurde ein zentrales Randomisierungsschema verwendet, d. h. das IVRS-System wies dem Probanden unabhängig vom Studienzentrum immer den nächsten verfügbaren Randomisierungscode des entsprechenden Stratums zu.

³⁾ Patientinnen und Patienten und das Prüfpersonal blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung (26. Woche) bis zum Database Lock verblindet. Die Studienmedikamente waren in Verpackung, Etikettierung, Verabreichungsschema, Aussehen und Geruch identisch.

⁴⁾ Aufgrund fehlender Auswasch-Periode sind Carry-over-Effekte zu beachten.

Abkürzungen: IVRS: Interactive Voice Recognition System; RW: Randomized Withdrawal.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene für die RW-Periode wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der Endpunkte „mUFC“ und „Unerwünschte Ereignisse“ wird in Tabelle 6 dargestellt. Für die patientenberichteten Endpunkte „EQ-5D-VAS“, „BDI-II“ und „CushingQoL“ wurden die Ergebnisse der randomisierten Periode nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe Kapitel 4.3.2, 4.3.3 und 4.4), sodass die Bewertung des Verzerrungspotentials entfällt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Randomized-Withdrawal-Periode der Studie C2301

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Anzahl an Todesfällen	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
mUFC – Vollständige Response	Ja ²⁾	Unklar ³⁾	Nein	Nein ⁴⁾	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja ⁵⁾	Nein	Ja ¹⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾	Unklar

¹⁾ Auswertung in der SASR-Population (Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisiert zugeteilten Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine gültige Post-Baseline-Bewertung der Sicherheit während der RW-Periode hatten). Bis auf eine Person im Placebo-Arm wurden alle randomisierten Personen in der Analyse berücksichtigt.

²⁾ Verblindete Endpunkterhebung. Bewertung der Response basierte auf einer zentralen Bewertung der Urinproben.

³⁾ Auswertung in der RAS-Population (Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisiert zugeteilten Studienmedikation erhalten haben). Die Patientinnen und Patienten wurden in ihren zugeteilten Behandlungsgruppen analysiert. Eine Person im Placebo-Arm hat keine Studienmedikation erhalten, sodass fast alle randomisierten Personen in der Analyse berücksichtigt wurden. Fehlende Werte wurden als Non-Response gewertet; es liegen jedoch keine Informationen zum Anteil an fehlenden Werten vor. Die Angaben aus den Analysen des mUFC als kontinuierlich skalierte Variable führen zu widersprüchlichen Schlüssen: In der Analyse des mittleren mUFC waren zu Woche 34 in der RAS-Population 34 von 36 Personen des Osilodrostat-Arms und 23 von 35 Personen des Placebo-Arms in der Auswertung enthalten. Im Gegensatz dazu beinhaltete die FAS-Population zu diesem Zeitpunkt 36 von 36 Personen im Osilodrostat-Arm und 34 von 35 Personen im Placebo-Arm.

⁴⁾ Das Risiko für die Beobachtung von Carry-over-Effekten nach 8 Wochen (zum Zeitpunkt der Response-Bewertung) wird als gering eingeschätzt.

⁵⁾ Aufgrund fehlender Auswasch-Periode können UE aus der vorangegangenen Open-label-Osilodrostat-Behandlung in der Placebo-kontrollierten Periode erfasst worden sein.

⁶⁾ Unklar ist, wie mit UE umgegangen wurde, die innerhalb von 30 Tagen nach Ende der 8-wöchigen RW-Periode bzw. nach Abbruch der Studienmedikation aufgetreten sind. Es ist unklar, ob diese UE in der RW-Periode oder für die darauffolgende Open-label-Behandlung mit Osilodrostat berücksichtigt wurden.

⁷⁾ Bei Verlust des Ansprechens (mUFC und 2 individuelle UFC-Werte während einer Studienvsiste $> 1,5 \times \text{ULN}$) wurde die Studienmedikation abgebrochen und die Patientinnen und Patienten mit Osilodrostat in einer vom Prüfpersonal gewählten Dosierung open-label behandelt. Informationen zum Anteil an Personen mit einem Therapieabbruch in der randomisierten Periode konnten nicht identifiziert werden. Die mediane Behandlungsdauer zwischen Osilodrostat und Placebo war während der randomisierten Periode mit 8 Wochen vergleichbar, jedoch fiel die mittlere Behandlungsdauer im Placebo-Arm (7,0 Wochen) etwas geringer aus als im Osilodrostat-Arm (8,5 Wochen).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; RAS: Randomized Analysis Set; RW: Randomized Withdrawal; SASR: Safety Analysis Set Randomized; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UFC: freies Cortisol im Urin; ULN: obere Grenze des Normalbereichs.

4 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

4.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zu Studie C3201

Studie C3201	Gesamt ¹⁾	Osilodrostat ²⁾	Placebo ³⁾	Nicht randomisiert ⁴⁾
Eingeschlossen und behandelt, n (%)	137 (100)	36 (100)	35 (100)	66 (100)
Studienkernphase (Woche 48) abgeschlossen, n (%)	113 (82,5)	36 (100)	33 (94,3)	44 (66,7)
Teilnahme an Extensionsperiode, n (%)	106 (77,4)	35 (97,2)	30 (85,7)	41 (62,1)
Studienabbruch, n (%)				
Zu jeglichem Zeitpunkt ⁵⁾	58 (42,3)	12 (33,3)	8 (22,9)	38 (57,6)
Vor Woche 12	7 (5,1)	0	0	7 (10,6)
Zwischen Woche 12 und 26	12 (8,8)	0	0	12 (18,2)
Zwischen Woche 26 und 48	5 (3,6)	0	2 (5,7)	3 (4,5)
Während Extensionsperiode	34 (24,8)	12 (33,3)	6 (17,1)	16 (24,2)
Hauptgrund für Studienabbruch, n (%)				
UE	27 (19,7)	3 (8,3)	2 (5,7)	22 (33,3)
Tod	2 (1,5)	1 (2,8)	1 (2,9)	0
Ärztliche Entscheidung	8 (5,8)	1 (2,8)	1 (2,9)	6 (9,1)
Einverständniserklärungsentzug	6 (4,4)	1 (2,8)	1 (2,9)	4 (6,1)
Patientenentscheidung	14 (10,2)	5 (13,9)	3 (8,6)	6 (9,1)
Unzureichende Wirksamkeit	1 (0,7)	1 (2,8)	0	0
Mediane Beobachtungsdauer	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer mit Osilodrostat zum DCO 21.02.2018 ⁶⁾ in Wochen (min; max)	74,7 (0,9; 165,3)	108,1 (48,1; 165,3)	92,7 ⁷⁾ (31,0; 157,1)	52,2 (0,9; 162,1)
Mediane Behandlungsdauer der Osilodrostat zum DCO 04.12.2019 ⁸⁾ in Wochen (min; max)	129,6 (0,9; 245,1)	156,9 (48,1; 245,1)	133,6 ⁷⁾ (31,0; 244,0)	83,3 (0,9; 217,4)

¹⁾ Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat (FAS).

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde.

³⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden.

⁴⁾ Patientinnen und Patienten, die nicht den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und bis zum Ende der Woche 48 (bzw. bis zum Ende der optionalen Extensionsphase) open-label Osilodrostat erhielten.

⁵⁾ Patientinnen und Patienten, die die 48-wöchige Kernphase abgeschlossen haben und nicht an der Extensionsperiode teilnahmen, wurden nicht unter Studienabbruch gezählt.

⁶⁾ Datenschnitt der primären und hauptsekundären Analysen zum Zeitpunkt, als alle Patientinnen und Patienten die 48 Wochen der Kernphase abgeschlossen haben.

⁷⁾ Beinhaltet nicht die Behandlungszeit mit Placebo.

⁸⁾ Finaler Datenschnitt bei Abschluss der optionalen Extensionsperiode.

Abkürzungen: DCO: data cut off; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Es wurden 137 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Osilodrostat erhielten. Davon haben 19 Patientinnen und Patienten vor Woche 26 die Studie abgebrochen, davon 12 Personen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Von den verbleibenden 118 Personen wurden 71 an Woche 26 zur Weiterbehandlung mit Osilodrostat bzw. zu Placebo randomisiert. 47 Patientinnen und Patienten wurden nicht randomisiert:

- 19 Personen aufgrund von Dosissteigerungen nach Ende der Titrationsperiode (aber mUFC-Normalisierung).
- 20 Personen aufgrund fehlender mUFC-Normalisierung zu Woche 26.
- 7 Personen aufgrund von Dosissteigerungen nach Ende der Titrationsperiode und fehlender mUFC-Normalisierung zu Woche 26.
- 1 Person aufgrund der Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals.

Informationen zu den Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 11 für die gesamte FAS-Population sowie für die randomisierte Population getrennt nach Behandlungsgruppe und die nicht-randomisierte Population dargestellt.

Informationen zu den Verteilungen der Patientinnen und Patienten über die vier Randomisierungsstrata in der RW-Periode sind in Tabelle 10 abgebildet.

Tabelle 10: RAS-Population nach Randomisierungsstrata

Studie C2301	Osilodrostat N = 36¹⁾	Placebo N = 35²⁾
RAS-Population ³⁾	36 (100,0)	34 (97,1)
Osilodrostat-Dosierung zu Woche 24 $\leq$ 5 mg bid und vorherige Strahlentherapie der Hypophyse	5 (13,9)	5 (14,3)
Osilodrostat-Dosierung zu Woche 24 $\leq$ 5 mg bid und keine vorherige Strahlentherapie der Hypophyse	21 (58,3)	21 (60,0)
Osilodrostat-Dosierung zu Woche 24 $>$ 5 mg bid und vorherige Strahlentherapie der Hypophyse	0	0
Osilodrostat-Dosierung zu Woche 24 $>$ 5 mg bid und keine vorherige Strahlentherapie der Hypophyse	10 (27,8)	8 (22,9)

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde.

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden.

³⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisiert zugeteilten Studienmedikation erhalten haben.

Abkürzungen: bid: zweimal täglich; RAS: Randomized Analysis Set.

Tabelle 11: Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie C2301 zu Baseline (FAS)

Merkmal	FAS gesamt N = 137¹⁾	Osilodrostat N = 36²⁾	Placebo N = 35³⁾	Nicht randomisiert N = 66⁴⁾
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	41,2 (12,98) 40,0 (19,0; 70,0)	44,3 (11,27) 41,0 (20,0; 69,0)	42,0 (13,47) 40,0 (19,0; 68,0)	39,0 (13,38) 37,5 (19,0; 70,0)
<i>Altersgruppe</i> 18 bis < 65 Jahre 65 bis ≤ 75 Jahre	130 (94,9) 7 (5,1)	34 (94,4) 2 (5,6)	34 (97,1) 1 (2,9)	62 (93,9) 4 (6,1)
<i>Geschlecht, n (%)</i> weiblich männlich	106 (77,4) 31 (22,6)	30 (83,3) 6 (16,7)	22 (62,9) 13 (37,1)	54 (81,8) 12 (18,2)
<i>Region</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Abstammung, n (%)</i> kaukasisch/weiß schwarz asiatisch andere	89 (65,0) 4 (2,9) 39 (28,5) 5 (3,6)	27 (75,0) 0 7 (19,4) 2 (5,6)	23 (65,7) 3 (8,6) 7 (20,0) 2 (5,7)	39 (59,1) 1 (1,5) 25 (37,9) 1 (1,5)
<i>BMI (kg/m²)</i> MW (SD) Median (min; max)	30,3 (7,76) 28,8 (18,8; 56,4)	29,6 (7,35) 28,5 (18,8; 47,7)	30,9 (8,37) 29,0 (20,8; 55,1)	30,4 (7,73) 28,8 (18,8; 56,4)
<i>Zeit seit Diagnose (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	63,7 (58,20) 47,2 (2,1; 286,7)	71,4 (63,54) 53,6 (2,1; 286,7)	88,3 (67,46) 76,8 (2,9; 277,7)	46,5 (43,26) 34,7 (3,0; 180,6)
<i>Krankheitsstatus, n (%)</i> De novo Persistierend/Wiederkehrend	17 (12,4) 120 (87,6)	4 (11,1) 32 (88,9)	2 (5,7) 33 (94,3)	11 (16,7) 55 (83,3)
<i>Vorangegangene Operation, n (%)</i> Ja Nein	120 (87,6) 17 (12,4)	32 (88,9) 4 (11,1)	33 (94,3) 2 (5,7)	55 (83,3) 11 (16,7)

Merkmal	FAS gesamt N = 137¹⁾	Osilodrostat N = 36²⁾	Placebo N = 35³⁾	Nicht randomisiert N = 66⁴⁾
<i>Vorangegangene Behandlungen des CS, n (%)</i>				
Ja	131 (95,6)	35 (97,2)	33 (94,3)	63 (95,5)
Nein	6 (4,4)	1 (2,8)	2 (5,7)	3 (4,5)
<i>Vorangegangene Bestrahlung der Hypophyse, n (%)</i>				
Ja	22 (16,1)	6 (16,7)	5 (14,3)	11 (16,7)
Nein	115 (83,9)	30 (83,3)	30 (85,7)	55 (83,3)
<i>Vorangegangene medikamentöse Therapien des CS, n (%)</i>				
Jegliche	102 (74,5)	26 (72,2)	24 (68,6)	52 (78,8)
Cabergolin	42 (30,7)	13 (36,1)	13 (37,1)	16 (24,2)
Ketoconazol	49 (35,8)	11 (30,6)	13 (37,1)	25 (37,9)
Metyrapon	14 (10,2)	2 (5,6)	2 (5,7)	10 (15,2)
Pasireotid	43 (31,4)	13 (36,1)	9 (25,7)	21 (31,8)
<i>Baseline-mUFC (nmol/24h)</i>				
MW (SD)	1.006,0 (1.589,86)	890,0 (1.275,66)	560,0 (548,84)	1.305,8 (2.012,21)
Median (min; max)	476,4 (35,6; 9611,6)	457,0 (35,6; 5719,5)	357,9 (67,9; 2466,1)	556,9 (66,8; 9611,6)
<i>Krankengeschichte und Co-Morbiditäten</i>				
Endokrine Erkrankungen	65 (47,4)	12 (33,3)	26 (74,3)	27 (40,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	55 (40,1)	12 (33,3)	13 (37,1)	30 (45,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	102 (74,5)	25 (69,4)	25 (71,4)	52 (78,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	76 (55,5)	21 (58,3)	21 (60,0)	34 (51,5)
Erkrankungen des Nervensystems	43 (31,4)	8 (22,2)	15 (42,9)	20 (30,3)
Psychiatrische Erkrankungen	42 (30,7)	11 (30,6)	14 (40,0)	17 (25,8)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	58 (42,3)	18 (50,0)	16 (45,7)	24 (36,4)

¹⁾ Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat.

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde.

³⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden.

⁴⁾ Patientinnen und Patienten, die nicht den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und bis zum Ende der Woche 48 (bzw. bis zum Ende der optionalen Extensionsphase) open-label Osilodrostat erhielten.

Abkürzungen: CS: Cushing-Syndrom; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Angaben zur Exposition mit der randomisierten Studienmedikation während der 8-wöchigen RW-Periode sind in Tabelle 12 dargestellt. Informationen zum Therapieabbruch in dieser Periode wurden nicht identifiziert.

Tabelle 12: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Randomized-Withdrawal-Periode

Studie C2301	Osilodrostat¹⁾ N = 36	Placebo²⁾ N = 35
<i>Dauer der Behandlung (Wochen)</i> MW (SD) Median (min; max)	N = 36 8,5 (1,28) 8,1 (3,9; 10,6) ⁴⁾	N = 34 ³⁾ 7,0 (2,48) 8,0 (0,4; 10,4) ⁴⁾
<i>Durchschnittliche Dosis Osilodrostat (mg/Tag)</i> MW (SD) Median (min; max)	10,0 (9,56) 8,7 (1,0; 40,0)	n. z.
<i>Dosisreduktion, n (%)</i> keine 1 2–3 ≥ 4	16 (44,4) 13 (36,1) 7 (19,4) 0	21 (60,0) 8 (22,9) 5 (14,3) 0
<i>Gründe für Dosisreduktion, n (%)</i> Gemäß Protokoll UE Dosierungsfehler Re-Eskalation	7 (19,4) 13 (36,1) 1 (2,8) 1 (2,8)	6 (17,1) 10 (28,6) 0 0
<i>Dosisunterbrechung, n (%)</i> keine 1	34 (94,4) 2 (5,6)	3 32 (91,4) 2 (5,7)

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde.

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden.

³⁾ Eine Person in der Placebo-Gruppe erhielt nicht die randomisiert zugeteilte Studienmedikation (Placebo).

⁴⁾ 18 randomisierte Patientinnen und Patienten erhielten 2 zusätzliche Wochen die Studienmedikation (= Protokollabweichung).

Abkürzungen: MW: Mittelwert; n. z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung; UE Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 13 enthält Informationen zur Exposition mit Osilodrostat während der gesamten Studiendauer. Für den finalen Datenschnitt liegen keine Angaben zu Dosisanpassungen vor, daher wurden die Angaben zum Datenschnitt der primären Analysen herangezogen.

Tabelle 13: Angaben zur Exposition mit Osilodrostat bezogen auf die gesamte Studiendauer (FAS)

Studie C2301	Gesamt ¹⁾ N = 137	Osilodrostat ²⁾ N = 36	Placebo ³⁾ N = 35	Nicht randomisiert ⁴⁾ N = 66
Osilodrostat-Exposition während der gesamten Studie				
<i>Dauer der Osilodrostat-Behandlung zum DCO 21.02.2018⁵⁾ (Wochen)</i>				
MW (SD)	80,3 (44,02)	103,0 (36,31)	88,3 (37,97)	63,8 (44,63)
Median	74,7	108,1	92,7	52,2
(min; max)	(0,9; 165,3)	(48,1; 165,3)	(31,0; 157,1)	(0,9; 162,1)
<i>Dauer der Osilodrostat-Behandlung zum finalen DCO 04.12.2019 (Wochen)</i>				
MW (SD)	119,0 (66,56)	153,4 (49,68)	134,0 (57,70)	92,3 (68,53)
Median	129,6	156,9	133,6	83,3
(min; max)	(0,9; 245,1)	(48,1; 245,1)	(31,0; 244,0)	(0,9; 217,4)
<i>Durchschnittliche Dosis (mg/Tag) zum finalen DCO</i>				
MW (SD)	9,7 (8,13)	8,4 (8,43)	8,0 (6,36)	11,3 (8,59)
Median	7,4	5,5	6,6	9,4
(min; max)	(0,8; 46,6)	(0,8; 46,6)	(1,0; 24,9)	(1,2; 46,3)
<i>Höchste Dosis (mg/Tag) zum finalen DCO</i>				
MW (SD)	18,7 (13,87)	17,6 (11,88)	15,7 (12,54)	21,0 (15,29)
Median	16,0	20,0	13,0	20,0
(min; max)	(4,0; 60,0)	(4,0; 60,0)	(4,0; 60,0)	(4,0; 60,0)
Dosisanpassungen bis zum DCO 21.02.2018⁵⁾				
<i>Reduktion, n (%)</i>				
keine	19 (13,9)	3 (8,3)	5 (14,3)	11 (16,7)
1	23 (16,8)	5 (13,9)	3 (8,6)	15 (22,7)
2–3	40 (29,2)	14 (38,9)	16 (45,7)	10 (15,2)
≥ 4	55 (40,1)	14 (38,9)	11 (31,4)	30 (45,5)
<i>Gründe für Dosisreduktion, n (%)</i>				
Gemäß Protokoll	59 (43,1)	19 (52,8)	16 (45,7)	24 (36,4)
UE	94 (68,6)	26 (72,2)	23 (65,7)	45 (68,2)
Dosierungsfehler	33 (24,1)	7 (19,4)	8 (22,9)	18 (27,3)
Re-Eskalation	2 (1,5)	1 (2,8)	1 (2,9)	0
<i>Dosis-Unterbrechung, n (%)</i>				
keine	56 (40,9)	17 (47,2)	12 (34,3)	27 (40,9)
1	36 (26,3)	6 (16,7)	11 (31,4)	19 (28,8)
2–3	35 (25,5)	11 (30,6)	7 (20,0)	17 (25,8)
≥ 4	10 (7,3)	2 (5,6)	5 (14,3)	3 (4,5)
<i>Gründe für Dosis-Unterbrechung, n (%)</i>				
Gemäß Protokoll	2 (1,5)	0	1 (2,9)	1 (1,5)
UE	75 (54,7)	17 (47,2)	21 (60,0)	37 (56,1)
Dosierungsfehler	11 (8,0)	5 (13,9)	2 (5,7)	4 (6,1)
Konflikt bei Terminvereinbarung	2 (1,5)	1 (2,8)	0	1 (1,5)
Fehler bei Medikamentenverteilung	1 (0,7)	0	1 (2,9)	0
Begleitmedikation, die die Medikamenten-Exposition einschränkte	1 (0,7)	0	1 (2,9)	0

¹⁾ Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat.

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde.

- ³⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden.
- ⁴⁾ Patientinnen und Patienten, die nicht den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und bis zum Ende der Woche 48 (bzw. bis zum Ende der optionalen Extensionsphase) open-label Osilodrostat erhielten.
- ⁵⁾ Der Datenschnitt der primären und haupt-sekundären Analysen erfolgte zum Zeitpunkt, als alle Patientinnen und Patienten die 48 Wochen der Kernphase abgeschlossen haben. Für den finalen Datenschnitt liegen keine Angaben zu Dosisanpassungen vor.

Abkürzungen: DCO: data cut off; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE Unerwünschte/s Ereignis/se.

Begleittherapien

Alle Patientinnen und Patienten erhielten im Studienverlauf Begleittherapien. Die häufigsten (> 15 %) Begleittherapien, die nach dem Studienstart begonnen wurden, waren Paracetamol, Spironolacton, Hydrocortison, Ibuprofen, Metformin, Amoxicillin, Levothyroxin-Natrium, Colecalciferol und Kaliumchlorid.

Während der RW-Periode erhielten 61 % im Osilodrostat- und 54 % im Placebo-Arm mindestens eine Begleittherapie (Tabelle 14).

Tabelle 14: Begleittherapien mit einer Häufigkeit ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm in der Randomized-Withdrawal-Periode

Studie C2301 Begleittherapien, ATC-Klasse	Osilodrostat ¹⁾ N = 36	Placebo ²⁾ N = 35
Gesamt	22 (61,1)	19 (54,3)
Anilide	5 (13,9)	0
Entzündungshemmende Präparate, Nicht-Steroide zur topischen Anwendung	7 (19,4)	2 (5,7)
Propionsäure-Derivate	5 (13,9)	2 (5,7)

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde.

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden.

4.2 Mortalität

Während der 8-wöchigen randomisiert kontrollierten Studienperiode sind keine Todesfälle aufgetreten. Ein Todesfall aufgrund von Suizid wurde während der Extensionsperiode nach 1,5 Jahren der Osilodrostat-Behandlung bei einer Person mit einer bestehenden psychiatrischen Krankengeschichte berichtet. Ein weiterer Todesfall ist während der Extensionsperiode nach 2,5 Jahren der Osilodrostat-Behandlung aufgetreten. Als Todesursache wurden eine virale Gastroenteritis und ein Herz-Lungen-Versagen angegeben.

4.3 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ werden in der Nutzenbewertung die Analysepopulation des RAS der randomisiert kontrollierten Studienperiode sowie die Analysepopulation des gesamten FAS für die nichtvergleichenden Auswertungen über den Studienverlauf berücksichtigt. Das gesamte FAS berücksichtigt alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; diese sind alle vom Anwendungsgebiet umfasst.

4.3.1 mUFC

Die Ergebnisse zu den mUFC-Responder-Analysen werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode

Die mUFC-Werte lagen zum Zeitpunkt der Randomisierung (nach 26 Wochen Osilodrostat-Behandlung) in der Osilodrostat-Gruppe im Mittel bei 69,6 nmol/24h (SD: 43,6; Median: 56,5) und in der Placebo-Gruppe bei 76,9 nmol/24h (SD: 58,4; Median: 54,3). Die Ergebnisse der 8-wöchigen RW-Periode zur vollständigen Response definiert als mUFC $\leq$ ULN ohne Therapieabbruch in der RW-Periode sind in Tabelle 15 abgebildet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Osilodrostat im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten mit vollständiger Response.

Tabelle 15: mUFC-Response in der Randomized-Withdrawal-Periode (RAS)

Studie C2301 mUFC-Response	Osilodrostat ¹⁾ N = 36	Placebo ²⁾ N = 34	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Vollständige Response ⁴⁾⁵⁾ zu Woche 34	33 (91,7)	16 (47,1)	1,95 [1,35; 2,82]; < 0,001

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten (RAS).

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten (RAS).

³⁾ 95%-KI basieren auf der exakten Clopper-Pearson-Methode, p-Werte basieren auf dem exakten Test nach Fisher.

⁴⁾ Vollständige Response ist definiert als mUFC $\leq$ ULN ohne Therapieabbruch in der RW-Periode. Eine Dosiserhöhung in der randomisierten Periode führte nicht zur Einstufung als Non-Responder. Fehlende Werte wurden als Non-Response gewertet. Es liegen jedoch keine Informationen zum Anteil an fehlenden Werten vor (siehe Tabelle 8).

⁵⁾ Datenquelle: Modul 4.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; RAS: Randomized Analysis Set; RR: Relatives Risiko; RW: Randomized Withdrawal; ULN: obere Grenze des Normalbereichs.

Unkontrollierte Daten über den gesamten Studienverlauf (nichtvergleichende Auswertung)

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit vollständiger Response über den Studienverlauf (einschließlich Extensionsperiode) bezogen auf alle in die Studie eingeschlossenen mit Osilodrostat behandelten Personen ist in Tabelle 16 abgebildet. Während in der randomisierten Population als Folge der Randomisierungskriterien der Anteil an Patientinnen und Patienten mit vollständiger Response zu Woche 24 bei fast 100 % lag (Daten nicht abgebildet), betrug der Anteil bezogen auf alle eingeschlossenen Personen nur 68 %.

Der Anteil der in der Studie verbliebenen Patientinnen und Patienten bezogen auf die ursprünglich eingeschlossene Population lag bis Woche 132 über 70 % (n = 98). Bis zu diesem Zeitpunkt werden die Ergebnisse in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Fehlende Werte wurden

als Non-Response gewertet. Es liegen keine Informationen vor, wie hoch der Anteil der in der Studie verbliebenen Patientinnen und Patienten war, für die keine mUFC-Werte vorlagen.

Tabelle 16: Unkontrollierte Daten der mUFC-Response über den Studienverlauf (FAS)

Studie C2301 mUFC – Vollständige Response¹⁾	Alle Patientinnen und Patienten²⁾ N = 137
Kernphase der Studie	
Woche 24, n (%)	93 (67,9)
Woche 26 (Beginn RW-Periode), n (%)	89 (65,0)
Woche 34 (Ende RW-Periode, n (%))	81 (59,1)
Woche 48, n (%)	91 (66,4)
Extensionsperiode³⁾	
Woche 72, n (%)	86 (62,8 ⁴⁾)
Woche 96; n (%)	66 (48,2 ⁴⁾)
Woche 120; n (%)	62 (45,3 ⁴⁾)
Woche 132, n (%)	59 (43,1 ⁴⁾)

¹⁾ Vollständige Response ist definiert als mUFC $\leq$ ULN.

²⁾ Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat (FAS). Patientinnen und Patienten, die zu Placebo während der RW-Periode randomisiert wurden, gingen mit allen ihren Daten in die Analyse ein, unabhängig ob sie mit Osilodrostat oder Placebo zu dem jeweiligen Zeitpunkt behandelt wurden.

³⁾ An der optionalen Extensionsperiode nahmen 106 der ursprünglich 137 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten teil. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Studie lag zu Woche 72 bei 106, zu Woche 96 bei 105, zu Woche 120 bei 100 und zu Woche 132 bei 98 Personen.

⁴⁾ Eigene Berechnung des prozentualen Anteils bezogen auf alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; RW: Randomized Withdrawal; ULN: obere Grenze des Normalbereichs.

4.3.2 EQ-5D-VAS

Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode

Die Ergebnisse der RW-Periode zum Endpunkt „EQ-5D-VAS“ werden aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Auswertung und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Im Folgenden werden die nicht nachvollziehbaren Aspekte dargelegt:

Gemäß SAP wurden die Daten der EQ-5D-VAS für den CSR mit MMRM ohne Imputation fehlender Werte in der RAS-Population ausgewertet. Dabei gingen in die im CSR dargestellte MMRM-Analyse zu Woche 34, d. h. am Ende der randomisierten Periode, nur noch 23 der 36 Patientinnen und Patienten (64 %) des Osilodrostat-Arms bzw. 13 der 35 zu Placebo randomisierten Patientinnen und Patienten (37 %) ein. Nur zu Woche 26 und 28 lag der Anteil der Personen in der Auswertung bezogen auf die randomisierte Population in beiden Studienarmen > 70 %. Gleiches gilt auch für die deskriptive Auswertung der RAS-Population im CSR. Im Gegensatz dazu sind für die Analysen in Modul 4 nach dem ITT-Ansatz im ANCOVA-Modell bei gleichem RAS-Bezug andere Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zu finden. Gemäß Modul 4 gingen im Osilodrostat-Arm 30 von 36 Personen und im Placebo-Arm 29 von 35 Personen in die Auswertung im ANCOVA-Modell zu Woche 34 ein. Informationen zum Umgang mit fehlenden

Werten liegen für die ANCOVA nicht vor. Es fehlen auf dem vorgelegten statistischen Output jegliche Angaben zu den Modellparametern und den möglichen Ersetzungen fehlender Werte.

Da keine Angaben zu den tatsächlichen Rücklaufquoten der Fragebögen und dem Anteil fehlender Daten zu den verschiedenen Studienzeitpunkten vorliegen, ist unklar, wie sich die Abweichungen im Anteil der berücksichtigten Personen zwischen den Auswertungen im CSR und in Modul 4 begründen. Aufgrund dieser fehlenden Informationen kann nicht beurteilt werden, ob die Analysen in Modul 4 valide sind. Daher wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Unkontrollierte Daten über den gesamten Studienverlauf (nichtvergleichende Auswertung)

Die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS über den Studienverlauf sind für die FAS-Population in Tabelle 17 abgebildet. In der Extensionsperiode sank der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung auf 95 Patientinnen und Patienten oder weniger und lag damit bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten < 70 %. Aufgrund dieses geringen Anteils an Personen in der Auswertung werden die Daten nach Woche 48 nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 17: Unkontrollierte Daten der EQ-5D-VAS über den Studienverlauf (FAS)

Studie C2301 EQ-5D-VAS¹⁾	Alle Patientinnen und Patienten²⁾ N = 137
Kernphase	
<i>Baseline</i>	n = 136
Absoluter Wert, MW (SD)	61,8 (19,36)
<i>Woche 24</i>	n = 119
Absoluter Wert, MW (SD)	68,7 (18,44)
Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD)	6,2 (16,20)
Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	5,0 (-45,0; 65,0)
<i>Woche 34 (Ende der RW-Periode)</i>	113
Absoluter Wert, MW (SD)	69,9 (19,24)
Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD)	6,7 (16,96)
Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	5,0 (-50,0; 75,0)
<i>Woche 48 (Ende der Kernphase)</i>	109
Absoluter Wert, MW (SD)	72,7 (17,90)
Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD)	9,8 (17,24)
Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	5,0 (-30,0; 75,0)

¹⁾ Skala von 0 bis 100. Je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.

²⁾ Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat. Patientinnen und Patienten, die während der RW-Periode Placebo erhielten, gehen zu den jeweiligen Zeitpunkten mit all ihren Daten ein – unabhängig, ob sie zu diesem Zeitpunkt Osilodrostat oder Placebo erhielten.

³⁾ Im Vergleich zu Baseline.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; RW: Randomized Withdrawal; SD: Standardabweichung.

4.3.3 BDI-II

Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode

Analog der Ergebnisse der RW-Periode zum Endpunkt „EQ-5D-VAS“ werden die Ergebnisse des BDI-II der randomisierten Periode aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Auswertung und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 des Dossiers nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

Die BDI-II-Daten wurden gemäß SAP für den CSR mit MMRM ohne Imputation fehlender Werte in der RAS-Population ausgewertet. In die im Interims-CSR dargestellte MMRM-Analyse gingen zu Woche 34 nur noch 25 der 36 Patientinnen und Patienten (69 %) des Osilodrostat-Arms bzw. 14 der 35 zu Placebo randomisierten Patientinnen und Patienten (40 %) ein. Nur zu Woche 26 und 30 lag der Anteil der Personen in der BDI-II-Auswertung bezogen auf die randomisierte Population in beiden Studienarmen > 70 %. Gleiches gilt auch für die deskriptive Auswertung der RAS-Population im CSR. Für die Analysen in Modul 4 nach dem ITT-Ansatz im ANCOVA-Modell sind im Gegensatz dazu bei gleichem RAS-Bezug andere Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zu finden. Gemäß Modul 4 gingen im Osilodrostat-Arm 32 von 36 Personen und im Placebo-Arm 30 von 35 Personen in die BDI-II-Auswertung im ANCOVA-Modell zu Woche 34 ein. Es fehlen auf dem vorgelegten statistischen Output jegliche Angaben zu den Modellparametern und den möglichen Ersetzungen fehlender Werte für das ANCOVA-Modell.

Da keine Angaben zu den tatsächlichen Rücklaufquoten der Fragebögen und dem Anteil fehlender Daten zu den verschiedenen Studienzeitpunkten vorliegen, ist unklar, wie sich die Abweichungen im Anteil der berücksichtigten Personen zwischen den Auswertungen im CSR und Modul 4 begründen. Aufgrund dieser fehlenden Informationen kann nicht beurteilt werden, ob die Analysen in Modul 4 valide sind. Daher wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Unkontrollierte Daten über den gesamten Studienverlauf (nichtvergleichende Auswertung)

Die Ergebnisse des BDI-II über den Studienverlauf (einschließlich der Extensionsperiode) sind für die FAS-Population in Tabelle 18 bis Behandlungswoche 72 abgebildet. Nach Woche 72 sank, bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, der Anteil an Personen in der Auswertung auf < 70 %.

Tabelle 18: Unkontrollierte Daten des BDI-II über den Studienverlauf (FAS)

Studie C2301 BDI-II¹⁾	Alle Patientinnen und Patienten²⁾ N = 137
Kernphase	
<i>Baseline</i> Absoluter Wert, MW (SD)	n = 137 16,8 (10,59)
<i>Woche 24</i> Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD) Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	n = 122 12,9 (11,14) -4,2 (8,69) -4,5 (-38,0; 22,0)
<i>Woche 34 (Ende der RW-Periode)</i> Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD) Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	n = 115 11,7 (11,01) -5,2 (8,85) -4,0 (-39,0; 17,0)

Studie C2301 BDI-II¹⁾	Alle Patientinnen und Patienten²⁾ N = 137
<i>Woche 48 (Ende der Kernphase)</i>	n = 110
Absoluter Wert, MW (SD)	10,7 (10,66)
Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD)	-5,8 (9,45)
Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	-6,0 (-39,0; 19,0)
Extensionsperiode⁴⁾	
<i>Woche 72</i>	n = 96
Absoluter Wert, MW (SD)	9,4 (9,11)
Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD)	-6,7 (10,70)
Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	-5,0 (-43,0; 24,0)

¹⁾ Skala von 0 bis 63. Höhere Werte geben eine stärkere Depression an.

²⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat.

Patientinnen und Patienten, die während der RW-Periode Placebo erhielten, gehen zu den jeweiligen Zeitpunkten mit all ihren Daten ein – unabhängig, ob sie zu diesem Zeitpunkt Osilodrostat oder Placebo erhielten.

³⁾ Im Vergleich zu Baseline.

⁴⁾ An der optionalen Extensionsperiode nahmen 106 der ursprünglich 137 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten teil.

Abkürzungen: BDI-II: Beck Depression Inventory-II; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; RW: Randomized Withdrawal; SD: Standardabweichung.

4.4 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ wird in der Nutzenbewertung der CushingQoL herangezogen. Es werden die Analysepopulation des RAS der randomisiert kontrollierten Studienperiode sowie die Analysepopulation des gesamten FAS für die nichtvergleichenden Auswertungen über den Studienverlauf berücksichtigt. Das gesamte FAS umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; diese sind alle vom Anwendungsgebiet umfasst.

CushingQoL

Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode

Analog der Ergebnisse der RW-Periode zu den patientenberichteten Endpunkten der „Morbidität“ werden die Ergebnisse des CushingQoL der randomisierten Periode aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Auswertung und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Die Daten des CushingQoL wurden gemäß SAP für den CSR mit MMRM ohne Imputation fehlender Werte in der RAS-Population ausgewertet. Es gingen in die MMRM-Analyse als auch in die deskriptive Analyse der RAS-Population zu Woche 34 nur noch 25 der 36 Patientinnen und Patienten (69 %) des Osilodrostat-Arms bzw. 14 der 35 zu Placebo randomisierten Patientinnen und Patienten (40 %) ein. Nur zu Woche 26 und 28 lag der Anteil der Personen in der Auswertung bezogen auf die randomisierte Population in beiden Studienarmen > 70 %. Für die Analysen on Modul 4 nach dem ITT-Ansatz im ANCOVA-Modell sind im Gegensatz dazu bei gleichem RAS-Bezug andere Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung zu finden. Gemäß Modul 4 gingen im Osilodrostat-Arm 32 von 36 Personen und im Placebo-Arm 30 von 35 Personen in die Auswertung des CushingQoL im ANCOVA-Modell zu Woche 34 ein. Es fehlen auf dem vorgelegten statistischen Output jegliche Angaben zu den Modellparametern und den möglichen Ersetzungen fehlender Werte für das ANCOVA-Modell.

Da keine Angaben zu den tatsächlichen Rücklaufquoten der Fragebögen und dem Anteil fehlender Daten zu den verschiedenen Studienzeitpunkten vorliegen, ist unklar, wie sich die Abweichungen im Anteil der berücksichtigten Personen zwischen den Auswertungen des CushingQoL im CSR und in Modul 4 begründen. Aufgrund dieser fehlenden Informationen kann nicht beurteilt werden, ob die Analysen in Modul 4 valide sind. Daher wird auf eine Darstellung der Ergebnisse des CushingQoL der RW-Periode verzichtet.

Unkontrollierte Daten über den gesamten Studienverlauf (nichtvergleichende Auswertung)

Die Ergebnisse des CushingQoL über den Studienverlauf (einschließlich Extensionsperiode) sind für die FAS-Population in Tabelle 19 bis Behandlungswoche 72 abgebildet. Nach Woche 72 sank bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Anteil an Personen in der Auswertung auf < 70 %.

Tabelle 19: Unkontrollierte Daten des CushingQoL über den Studienverlauf (FAS)

Studie C2301 CushingQoL ¹⁾	Alle Patientinnen und Patienten ²⁾ N = 137		
	Subskala „Psychosocial Issues“	Subskala „Physical Problems“	Gesamtscore
Kernphase			
<i>Baseline</i> Absoluter Wert, MW (SD)	n = 137 43,3 (20,38)	n = 137 38,9 (23,71)	n = 137 42,2 (19,07)
<i>Woche 24</i> Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD) Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	n = 123 52,1 (20,85) 8,3 (16,20) 5,6 (-30,6; 63,9)	n = 123 52,2 (22,48) 12,4 (20,75) 8,3 (-33; 66,7)	n = 123 52,1 (19,54) 9,3 (15,31) 8,3 (-31,3; 64,6)
<i>Woche 34 (Ende der RW-Periode)</i> Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD) Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	n = 116 55,7 (23,02) 10,9 (17,11) 8,3 (-25,0; 75,0)	n = 116 56,4(24,29) 15,4(20,98) 16,7 (-33,3; 91,7)	n = 116 55,8(21,83) 12,0(16,47) 8,3 (-25,0; 77,1)
<i>Woche 48 (Ende der Kernphase)</i> Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD) Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	n = 110 57,9 (22,35) 12,7(17,39) 8,3 (-22,2; 72,2)	n = 110 59,5 (24,28) 18,3 (21,99) 16,7 (-25,0; 75,0)	n = 110 58,3(21,28) 14,1(16,86) 10,4 (-22,9;72,9)
Extensionsperiode			
<i>Woche 72</i> Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ³⁾ , MW (SD) Mediane absolute Veränderung ³⁾ (min; max)	k. A.	k. A.	n = 97 59,8 (21,55) 15,1 (19,40) 10,4 (-31,3; 75,0)

¹⁾ Skala 0 bis 100. Höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität.

²⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat.

Patientinnen und Patienten, die während der RW-Periode Placebo erhielten, gehen zu den jeweiligen Zeitpunkten mit all ihren Daten ein – unabhängig, ob sie zu diesem Zeitpunkt Osilodrostat oder Placebo erhielten.

³⁾ Im Vergleich zu Baseline.

⁴⁾ An der optionalen Extensionsperiode nahmen 106 der ursprünglich 137 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten teil.

Abkürzungen: CushingQoL: Cushing's Disease Health-Related Quality of Life; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; RW: Randomized Withdrawal; SD: Standardabweichung.

4.5 Sicherheit

Für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ werden in der Nutzenbewertung die Analysepopulation des SASR der randomisiert kontrollierten Studienperiode sowie die Analysepopulation des gesamten SAS für die nichtvergleichenden Auswertungen über den Studienverlauf berücksichtigt. Das gesamte SAS umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; diese sind alle vom Anwendungsgebiet umfasst.

UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis erfasst. Konkrete Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht vor. Bezogen auf alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten betrug die mediane Behandlungsdauer mit Osilodrostat 129,6 Wochen (min; max: 1; 245). In der RW-Periode wurden die Patientinnen und Patienten im Median 8 Wochen mit der randomisierten Studienmedikation (MW: 8,5 vs. 7,0) behandelt.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode

Es zeigten sich auf aggregierter Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten der UE während der 8-wöchigen RW-Periode (Tabelle 20).

Tabelle 20: Zusammenfassung der UE während der Randomized-Withdrawal-Periode (SASR)

Studie C2301 Personen mit ≥ 1 Ereignis	Osilodrostat¹⁾ N = 36	Placebo²⁾ N = 34	RR [95%-KI]; p-Wert³⁾
UE, n (%)	26 (72,2)	23 (67,6)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%)	2 (5,6)	3 (8,8)	0,63 [0,11; 3,54]; 0,612
SUE, n (%)	2 (5,6)	1 (2,9)	1,89 [0,18; 19,89]; 0,609
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	0	2 (5,9)	n. b.

Analyse im Safety Analysis Set Randomized (SASR), definiert als alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens eine valide Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit in der randomisierten Phase haben.

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.

³⁾ Quelle: Modul 4. Es liegen keine Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden vor.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; RW: Randomized Withdrawal; SASR: Safety Analysis Set Randomized; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Subgruppenanalysen waren für UE auf aggregierter Ebene geplant. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen der UE CTCAE-Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, war die Durchführung jedoch nicht sinnvoll.

Unkontrollierte Daten über den gesamten Studienverlauf (nichtvergleichende Auswertung)

Tabelle 21: Zusammenfassung der UE über den Studienverlauf (SAS), finaler Datenschnitt

Studie C2301 Personen mit ≥ 1 Ereignis	Alle Patientinnen und Patienten¹⁾²⁾ N = 137
UE, n (%)	137 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%)	83 (60,6)
SUE, n (%)	55 (40,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	25 (18,2)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat und einer Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit zu Post-Baseline.

²⁾ Es ist unklar, ob in der Auswertung zum finalen Datenschnitt nur die UE der SAS-Population erfasst sind, die unter Osilodrostat aufgetreten sind, oder auch die UE der 8-wöchigen Placebo-Behandlung.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode

Tabelle 22: UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % während der Randomized-Withdrawal-Periode (SASR)

Studie C2301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Osilodrostat¹⁾ N = 36 n (%)	Placebo²⁾ N = 34 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert³⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (22,2)	5 (14,7)	1,51 [0,55; 4,17]; 0,433
Nausea	4 (11,1)	0	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (16,7)	5 (14,7)	1,13 [0,38; 3,37]; 0,833
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (13,9)	7 (20,6)	0,67 [0,24; 1,92]; 0,471
Untersuchungen	7 (19,4)	3 (8,8)	2,20 [0,62; 7,84]; 0,224

Analyse im Safety Analysis Set Randomized (SASR), definiert als alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens eine valide Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit in der randomisierten Phase haben.

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.

³⁾ Datenquelle: Modul 4. Es liegen keine Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden vor.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; RW: Randomized Withdrawal; SASR: Safety Analysis Set Randomized; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Angaben zu UE nach Preferred Terms und Systemorganklassen mit dem Schweregrad ≥ 3 konnten für die RW-Periode nicht identifiziert werden.

Unkontrollierte Daten über den gesamten Studienverlauf (nichtvergleichende Auswertung)

Tabelle 23: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % und schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % über den Studienverlauf (SAS), finaler Datenschnitt

Studie C2301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Alle Patientinnen und Patienten ¹⁾²⁾ N = 137	
	Alle Schweregrade n (%)	Schweregrad ≥ 3 n (%) ³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (16,1)	-
Anämie	15 (10,9)	-
Herzerkrankungen	26 (19,0)	-
Endokrine Erkrankungen	74 (54,0)	17 (12,4)
Nebenniereninsuffizienz	40 (29,2)	-
Glucocorticoid-Defizienz	28 (20,4)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	99 (72,3)	15 (10,9)
Übelkeit	62 (45,3)	-
Erbrechen	34 (24,8)	-
Durchfall	27 (19,7)	-
Bauchschmerzen	18 (13,1)	-
Dyspepsie	15 (10,9)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	95 (69,3)	-
Fatigue	45 (32,8)	-
Asthenie	27 (19,7)	-
Periphere Ödeme	22 (16,1)	-
Pyrexie	21 (15,3)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	100 (73,0)	13 (9,5)
Nasopharyngitis	33 (24,1)	-
Influenza	26 (19,0)	-
Infektion der Harnwege	25 (18,2)	-
Infektion der oberen Atemwege	14 (10,2)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	42 (30,7)	8 (5,8)
Untersuchungen	86 (62,8)	18 (13,1)
Blut-Corticotropin erhöht	28 (20,4)	-
Hormonspiegel anormal	18 (13,1)	-
Blut-Testosteron erhöht	16 (11,7)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	65 (47,4)	15 (10,9)
Verringerter Appetit	22 (16,1)	-
Hypokaliämie	18 (13,1)	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	30 (21,9)	12 (8,8)
Erkrankungen des Nervensystems	81 (59,1)	12 (8,8)
Kopfschmerzen	50 (36,5)	-
Schwindel	26 (19,0)	-

Studie C2301 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Alle Patientinnen und Patienten ¹⁾²⁾ N = 137	
	Alle Schweregrade n (%)	Schweregrad ≥ 3 n (%) ³⁾
Psychiatrische Erkrankungen	45 (32,8)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (10,2)	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	29 (21,2)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	52 (38,0)	-
Husten	20 (14,6)	-
Oropharyngeale Schmerzen	14 (10,2)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	77 (56,2)	-
Ausschlag	21 (15,3)	-
Gefäßerkrankungen	44 (32,1)	17 (12,4)
Bluthochdruck	24 (17,5)	16 (11,7)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat und einer Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit zu Post-Baseline.

²⁾ Es ist unklar, ob in der Auswertung zum finalen Datenschnitt nur die UE der SAS-Population erfasst sind, die unter Osilodrostat aufgetreten sind, oder auch die UE der 8-wöchigen Placebo-Behandlung.

³⁾ „-“: Inzidenz des UE < 5 % oder UE nicht aufgetreten.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode

Während der RW-Periode trat bei jeweils einer Person in der Osilodrostat-Gruppe eine schwerwiegende Cholelithiasis und eine schwerwiegende Neutropenie auf. In der Placebo-Gruppe wurde bei einer Person ein SUE berichtet (erhöhter Corticotrophin-Wert in Blut). Weitere SUE sind während der RW-Periode nicht aufgetreten.

Unkontrollierte Daten über den gesamten Studienverlauf (nichtvergleichende Auswertung)

Nur der Preferred Term „Nebenniereninsuffizienz“ trat als SUE bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten der SAS-Population auf (Tabelle 24). Eine Darstellung der SUE nach Systemorganklassen liegt nicht vor.

Tabelle 24: SUE mit einer Inzidenz ≥ 5 % über den Studienverlauf (SAS), finaler Datenschnitt

Studie C2301 Preferred Term Personen mit ≥ 1 SUE	Alle Patientinnen und Patienten ¹⁾²⁾ N = 137
Nebenniereninsuffizienz	8 (5,8)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat und eine Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit zu Post-Baseline.

²⁾ Es ist unklar, ob in der Auswertung zum finalen Datenschnitt nur die UE der SAS-Population erfasst sind, die unter Osilodrostat aufgetreten sind, oder auch die UE der 8-wöchigen Placebo-Behandlung.

Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode

Tabelle 25: UE von besonderem Interesse während der Randomized-Withdrawal-Periode (SASR)

Studie C2301 Personen mit ≥ 1 Ereignis	Osilodrostat¹⁾ N = 36 n (%)	Placebo²⁾ N = 34 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert³⁾
UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus	3 (8,3)	1 (2,9)	2,83 [0,31; 25,93]; 0,363
UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufer(n)	2 (5,6)	1 (2,9)	1,89 [0,18; 19,89]; 0,609
UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors	0	0	-
UE im Zusammenhang mit QT-Verlängerung / UE mit arrhythmogenem Potential	0	0	-

Analyse im Safety Analysis Set Randomized (SASR), definiert als alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens eine valide Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit in der randomisierten Phase haben.

¹⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.

³⁾ Quelle: Modul 4. Es liegen keine Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden vor.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; RW: Randomized Withdrawal; SASR: Safety Analysis Set Randomized; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

UE von besonderem Interesse traten in den Schweregraden 1 oder 2 auf.

Unkontrollierte Daten über den gesamten Studienverlauf (nichtvergleichende Auswertung)

Tabelle 26: UE von besonderen Interesse (SAS), finaler Datenschnitt

Studie C2301 Preferred Term Anteil an Personen mit ≥ 1 UE	Alle Patientinnen und Patienten¹⁾²⁾ N = 137	
	Alle Schweregrade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus	74 (54,0)	15 (10,9)
UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufer(n)	80 (58,4)	23 (16,8)
UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors	22 (16,1)	12 (8,8)
UE im Zusammenhang mit QT-Verlängerung / UE mit arrhythmogenem Potential	6 (4,4)	3 (2,2)

¹⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat und eine Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit zu Post-Baseline.

²⁾ Es ist unklar, ob in der Auswertung zum finalen Datenschnitt nur die UE der SAS-Population erfasst sind, die unter Osilodrostat aufgetreten sind, oder auch die UE der 8-wöchigen Placebo-Behandlung.

Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

5 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

5.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Osilodrostat

Die vorliegende Bewertung von Osilodrostat bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom (CS). Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie C2301 vor, in der im Wesentlichen Patientinnen und Patienten mit einem persistierenden bzw. wiederkehrenden Morbus Cushing (CD) eingeschlossen waren. Nicht untersucht wurden Patientinnen und Patienten mit CD, die für eine chirurgische Behandlung in Frage kamen. Ebenso waren Personen mit CS aufgrund einer ektopischen Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) oder mit einem adrenalem CS nicht von der Studienpopulation umfasst. Zu berücksichtigen ist, dass CD, welcher durch eine vermehrte ACTH-Sekretion aufgrund eines Hypophysenadenoms verursacht wird, die häufigste Form des endogenen CS ist. Dennoch wird durch die Studie C2301 das Anwendungsgebiet nicht vollständig abgedeckt. Die in der Studie eingesetzte Startdosis und Maximaldosis stimmen mit der empfohlenen Osilodrostat-Dosierung gemäß Fachinformation überein.

5.2 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale Studie C2301, einer multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat bei Erwachsenen mit CD. Die Studie gliedert sich in eine Kernphase mit vier Studienperioden und eine optionale Extensionsperiode. Die Kernphase umfasste eine 12-wöchige einarmige, offene Dosistitriationsperiode (Studienperiode 1), eine 12-wöchige einarmige, offene Behandlungsperiode (Studienperiode 2), eine 8-wöchige randomisiert Placebo-kontrollierte, doppelblinde Periode im Randomized-Withdrawal (RW)-Design (Studienperiode 3) und eine sich anschließende 14-wöchige einarmige offene Behandlungsperiode (Studienperiode 4). In die Studie wurden 137 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche in insgesamt 66 Studienzentren (davon vier in Deutschland und 26 in Europa) rekrutiert und untersucht wurden.

Primärer Endpunkt der Studie war die vollständige Response nach Ende der 8-wöchigen RW-Periode definiert als $mUFC \leq ULN$ und kein Therapieabbruch sowie keine Dosiserhöhung während der randomisierten Periode. Als weitere Endpunkte wurden u. a. kardiovaskuläre Stoffwechselparameter, klinische Anzeichen bzw. körperliche Merkmale, weitere aus dem mUFC abgeleitete Endpunkte sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen untersucht. Patientenberichtete Endpunkte wurden mit der EQ-5D-VAS, dem BDI-II und dem CushingQoL erhoben.

In Studienperiode 1 begannen alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Osilodrostat-Behandlung mit einer patientenindividuellen Dosistitration basierend auf dem mUFC. Während der anschließenden Studienperiode 2 wurden die Patientinnen und Patienten mit Osilodrostat in der in Studienperiode 1 definierten Dosis weiterbehandelt. Eine patientenindividuelle Dosiserhöhung war möglich, wenn sich der mUFC während Studienperiode 2 erhöhte und die maximale Dosis von 30 mg bid noch nicht erreicht war. Für Studienperiode 3 (RW-Periode) wurden geeignete Patientinnen und Patienten 1:1 randomisiert den zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: a) Weiterbehandlung zwischen Woche 26 bis 34 mit Osilodrostat in der am Ende der Studienperiode 1 definierten Dosis oder b) Placebo-Behandlung zwischen Woche 26 bis 34. Die Randomisierung erfolgte

stratifiziert nach der Osilodrostat-Dosierung zu Woche 24 (≤ 5 vs. > 5 mg bid) und vorheriger Strahlentherapie der Hypophyse (ja vs. nein).

Geeignet für die Randomisierung waren Patientinnen und Patienten, die die Dosistitration in Studienperiode 1 abgeschlossen hatten, mit Osilodrostat in Studienperiode 2 ohne Dosissteigerung weiterbehandelt wurden und zu Woche 24 einen mUFC-Wert $\leq$ ULN aufwiesen. Eine Reduktion der Dosis oder eine temporäre Unterbrechung der Einnahme von Osilodrostat aus Sicherheitsgründen waren keine Ausschlusskriterien für die Randomisierung. Patientinnen und Patienten, die keine Normalisierung des mUFC erreichten oder zwischen Woche 13 und 24 ihre Dosis über das am Ende von Woche 12 festgelegte Level steigerten, wurden von der Randomisierung ausgeschlossen. Von den ursprünglich eingeschlossenen und mit Osilodrostat behandelten 137 Personen haben 19 Patientinnen und Patienten vor Woche 26 die Studie abgebrochen. Von den verbleibenden 118 Personen erfüllten 71 Patientinnen und Patienten die Randomisierungskriterien und wurden in der RW-Periode zur Weiterbehandlung mit Osilodrostat (N = 36) bzw. zum Absetzen der Osilodrostat-Behandlung (Placebo-Gruppe; N = 35) randomisiert. Die restlichen 47 Patientinnen und Patienten waren aufgrund fehlender Normalisierung des mUFC und/oder aufgrund von Dosissteigerungen von der Randomisierung ausgeschlossen und wurden mit Osilodrostat open-label in einer vom Prüfpersonal bestimmten Dosierung weiterbehandelt.

Nach Woche 34 erfolgte bis Woche 48 für alle Patientinnen und Patienten, sofern sie die Studie nicht vorher abgebrochen haben, eine Weiterbehandlung mit Osilodrostat open-label. Danach hatten sie die Möglichkeit, an der optionalen Extensionsperiode teilzunehmen. Von den ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben 106 Personen an der optionalen Extensionsperiode teilgenommen. Die optionale Extensionsperiode endete 16 Monate, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 72 abgeschlossen oder vorher abgebrochen hatten. Die Studie ist abgeschlossen.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie C2301 bestand aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CD. Das mediane Alter betrug 40 Jahre; nur etwa 5 % der Personen war zwischen 65 und 75 Jahren alt (siehe Tabelle 11). Entsprechend der Verteilung in der Bevölkerung, wonach deutlich mehr Frauen als Männer von CD betroffen sind [11], wurden mehr Frauen (77 %) als Männer (23 %) eingeschlossen. Die meisten der untersuchten Patientinnen und Patienten (88 %) wiesen einen persistierenden bzw. wiederkehrenden CD auf, d. h. sie waren zuvor durch eine Operation an der Hypophyse behandelt worden. Etwa 12 % der Gesamtstudienpopulation war durch einen De-novo-CD charakterisiert; diese Personen waren allerdings nicht für eine Operation geeignet. Die Zeit seit Diagnose betrug im Median 47 Monate (min; max: 2; 287). Bei dreiviertel der Patientinnen und Patienten wurden bereits medikamentöse Therapien zur Behandlung des CD eingesetzt (u. a. Ketoconazol (36 %) und Pasireotid (31 %)). Ein geringer Anteil (16 %) hat eine Bestrahlung der Hypophyse erhalten.

Für die Gesamtstudienpopulation wurde zu Baseline ein medianer BMI von 29 berichtet. Häufige Co-Morbiditäten bzw. Erkrankungen in der Vorgeschichte waren Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen. Der mediane mUFC betrug zu Baseline 476 nmol/24h (min; max: 35; 9.612). Laut Studienbericht entspricht der Median des mUFC circa $3,5 \times$ ULN.

Bezogen auf die randomisierte Population (N = 71) zeigten sich bei einigen der berichteten Patientencharakteristika zu Baseline der Studie numerische Unterschiede zwischen jenen Personen, die zu Woche 26 zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, und jenen, die zu Woche 26 zum Placebo-Arm randomisiert wurden. Während 83 % der Personen im Osilodrostat-Arm weiblich waren, betrug der Anteil an Frauen im Placebo-Arm nur 63 %. Die bisherige Krankheitsdauer („Zeit seit Diagnose“) war im Median mit 77 Monaten im Placebo-Arm länger als im Osilodrostat-Arm (54 Monate). Zu Baseline wiesen die zu Woche 26 zu Osilodrostat randomisierten Patientinnen und Patienten numerisch höhere mUFC-Werte (Median: 457 nmol/24h) auf als die Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms (Median: 358 nmol/24h). Zum Zeitpunkt der Randomisierung war der mUFC zwischen den Behandlungsgruppen mit 56,5 und 54,3 nmol/24h als Folge der Randomisierungskriterien vergleichbar. Unterschiede in der medikamentösen Pasireotid-Vortherapie waren mit 36 % im Osilodrostat-Arm und 26 % im Placebo-Arm ebenfalls zu beobachten. Hinsichtlich dieser beobachteten Imbalancen wird von einem zufälligen Auftreten ausgegangen, welche sich vermutlich in der geringen Fallzahl der randomisiert kontrollierten Periode begründen.

Patientinnen und Patienten, die nicht randomisiert wurden bzw. vor Woche 26 die Studie abbrachen, wiesen im Vergleich zu der randomisierten Population wiederum höhere mUFC-Werte zu Baseline (Median: 557 nmol/24h) sowie eine geringere Krankheitsdauer (Median: 35 Monate) auf. Neben den Randomisierungskriterien zum Ansprechen im UFC verdeutlichen diese Unterschiede die Selektion der Patientinnen und Patienten für die RW-Periode aus der Gesamtstudienpopulation.

Studienmedikation

Gesamte Studie

Die Studienbehandlung umfasste Osilodrostat in Form von oral einzunehmenden Tabletten in einer Wirkstoffstärke von 1, 5, mg oder 20 mg Osilodrostat. Von der Zulassung umfasst sind Tabletten mit 1, 5 und 10 mg Osilodrostat. Die Behandlung startete in der Studie mit einer patientenindividuellen Dosistitration beginnend mit 2 mg bid Osilodrostat bis maximal 30 mg bid, bis ein $mUFC \leq ULN$ erreicht war. Für die Titration wurden Standarddosierungen von 2, 5, 10, 20 und 30 mg bid verwendet. Sobald der mUFC während der Titrationsperiode eingestellt war, konnten abweichend von den Standarddosierungen Zwischendosierungen von 3, 7 und 15 mg bid verabreicht werden. Andere Dosierungen waren nur nach Absprache mit dem Sponsor erlaubt. Bei Hypocortisolismus war eine Dosisreduktion auf 1 mg bid möglich. Grundsätzlich waren Dosisreduktionen oder temporäre Unterbrechungen der Einnahme von Osilodrostat aus Sicherheitsgründen während der gesamten Studie, auch während der randomisiert kontrollierten Periode, möglich. Die Startdosis sowie die Maximaldosis pro Tag entspricht den empfohlenen Dosierungen gemäß Fachinformation. Jedoch erfolgte in der Studie die Dosissteigerung nicht, wie in der Fachinformation empfohlen, initial allmählich in kleinen Schritten von 1 oder 2 mg bid, sondern in größeren Dosisabständen. Bezogen auf die gesamte Studiendauer betrug die durchschnittliche Dosis aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Median 7,4 mg Osilodrostat/Tag (siehe Tabelle 13). Als höchste Dosis wurde im Median 16,0 mg Osilodrostat/Tag verabreicht (Spanne: 4–30 mg/Tag). Bei 86 % der Patientinnen und Patienten wurde mindestens einmal die Dosis im Studienverlauf reduziert und 59 % unterbrachen mindestens einmal die Einnahme der Medikation. Der häufigste Grund für eine Dosisreduktion oder -unterbrechung war das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes betrug die mediane Behandlungsdauer mit Osilodrostat bezogen auf alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

130 Wochen, während zum Zeitpunkt der Beendigung der 48-wöchigen Kernphase, zu dem die primäre Analyse und die haupt-sekundären Analysen durchgeführt wurden, die Personen im Median 75 Wochen behandelt worden waren.

Randomized-Withdrawal-Periode

In der RW-Periode wurde im Interventionsarm Osilodrostat in der zum Ende der Titrationsperiode bestimmten Dosierung weiter eingenommen, während in der Kontrollgruppe Osilodrostat abgesetzt wurde und die Patientinnen und Patienten die entsprechende Anzahl an Placebo-Tabletten erhielten. Bei Verlust der Normalisierung des mUFC wurde die randomisierte Studienmedikation abgebrochen und die Patientinnen und Patienten mit Osilodrostat open-label in einer vom Prüfpersonal gewählten Dosierung behandelt. Informationen zu Therapieabbrüchen (Anzahl und Zeitpunkte) liegen nicht vor. Die Dauer der Behandlung betrug in beiden Behandlungsarmen im Median 8 Wochen mit einer Minimaldauer von 0,4 Wochen im Placebo-Arm und 4 Wochen im Osilodrostat-Arm (siehe Tabelle 12). Maximal wurden Patientinnen und Patienten 10 Wochen mit der randomisierten Studienmedikation behandelt. Dabei handelte es sich um Protokollabweichungen von der 8-wöchigen kontrollierten Behandlung.

Anmerkungen zu Studie und Verzerrungspotential

Basierend auf diesem Studiendesign liegen für die Population der Osilodrostat-naiven Patientinnen und Patienten nur nichtvergleichende Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat aus den unkontrollierten Titrations- bzw. Behandlungsperioden vor. Der durchgeführte randomisiert kontrollierte Vergleich berücksichtigt nur Patientinnen und Patienten, die nach 26 Wochen ein Ansprechen im UFC erreichten. Patientinnen und Patienten, die die Studie vor Woche 26 abgebrochen hatten (N = 19, davon 12 aufgrund von UE) bzw. nicht den Randomisierungskriterien entsprachen (N = 47), wurden von der RW-Periode ausgeschlossen. Aufgrund des Studiendesigns wurden so nur circa 50 % der in die Studie ursprünglich eingeschlossenen und behandelten Personen in dem randomisierten Vergleich berücksichtigt. Dieser liefert somit nur Informationen in einer selektierten Population und ist in Bezug auf die gesamte relevante Population schwierig zu interpretieren. Der randomisierte Vergleich adressiert nur die Frage des Effektes einer Weiterbehandlung mit Osilodrostat in einer definierten Dosis bei Patientinnen und Patienten, die bereits Osilodrostat erhalten und darauf angesprochen haben im Vergleich zum Absetzen der Osilodrostat-Therapie nach 26 Wochen. Der Vergleich ist nicht geeignet, direkte Aussagen zu den Therapieeffekten bei Patientinnen und Patienten abzuleiten, die mit der Osilodrostat-Therapie beginnen. Ein randomisiert kontrollierter Vergleich von Osilodrostat gegenüber einer Kontrollintervention in einer unselektierten und bezüglich Osilodrostat naiven Population stellt jedoch eine relevante Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Mit der noch laufenden Phase-III-Studie C2302 werden derzeit Daten einer 12-wöchigen randomisiert Placebo-kontrollierten Behandlung mit Osilodrostat in einer noch nicht mit Osilodrostat behandelten Population generiert. Als geplantes Studienende ist das 1. Quartal 2021 angegeben.

Neben diesen Limitationen sind bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Osilodrostat zur Behandlung des endogenen CS die Einschränkungen der Studie C2301 zu beachten, die sich durch die Nicht-Berücksichtigung von Personen mit CD, die für eine chirurgische Behandlung in Frage kamen, sowie von Personen mit CS aufgrund einer ektopischen ACTH-Sekretion oder mit einem adrenalen CS ergeben. Inwieweit die Ergebnisse der Studie C2301 auf diese nicht untersuchten Patientenpopulationen übertragbar sind, ist unklar.

Das Verzerrungspotential der RW-Periode wird als niedrig eingeschätzt. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist allerdings durch die 8-wöchige Dauer des randomisierten Vergleichs und der geringen Anzahl der darin berücksichtigten Patientinnen und Patienten eingeschränkt. Da es sich hier um einen Vergleich mit stratifizierter Randomisierung handelt, wäre die Durchführung von Analysen unter Berücksichtigung der Stratifizierungsvariablen adäquat.

5.3 Mortalität

Es traten während der 8-wöchigen randomisiert kontrollierten Studienperiode keine Todesfälle auf. Dieses Ergebnis lässt jedoch aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und der geringen Anzahl an beobachteten Patientinnen und Patienten keine Schlüsse hinsichtlich der Beurteilung der Effekte von Osilodrostat auf die Mortalität zu. Während der gesamten Studie mit einer medianen Behandlungsdauer von 130 Wochen waren 2 Todesfälle zu verzeichnen. Grundsätzlich war die Studie nicht darauf ausgelegt, langfristige Effekte auf die Mortalität zu beobachten. So wurden Todesfälle nur im Rahmen der Sicherheitsbewertung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Basierend auf den Daten der Studie C2301 lassen sich keine Aussagen zu den Effekten von Osilodrostat auf die Mortalität bei CD ableiten.

5.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU u. a. Daten zu Endpunkten vor, die sich aus dem freien Cortisol im 24h-Urin ableiten („Vollständige Response“, „Partielle Response“, „Gesamtansprechen“, „Absolute Veränderung im mUFC im Vergleich zu Baseline“, „Zeit bis zum ersten mUFC-Wert außerhalb des Normalbereichs“). Diese Endpunkte basieren auf einem Laborparameter ohne Symptombefund und sind daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Das Erreichen oder Nicht-Erreichen einer Normalisierung des Cortisols im 24h-Urin ($\text{mUFC} \leq \text{ULN}$) hat jedoch im Rahmen der Therapiesteuerung einen besonderen Stellenwert. Daher sind die Ergebnisse zur vollständigen Response ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt (siehe Kapitel 4.3.1), während die anderen aus dem mUFC abgeleiteten Endpunkte nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Ebenso werden die vorgelegten Endpunkte zu „Kardiovaskulären Stoffwechselfparametern“ sowie zu „Klinischen Anzeichen / Körperlichen Merkmalen“ nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die entsprechenden Begründungen sind der Endpunktbewertung in Kapitel 3.1.2 zu entnehmen.

Als Instrumente zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes bzw. der Schwere einer Depression werden die EQ-5D-VAS und der BDI-II für die Kategorie „Morbidität“ in der Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jeweils Auswertungen als kontinuierlich skalierte Variable vor.

Randomized-Withdrawal-Periode

Die Ergebnisse der RW-Periode zu den Endpunkten „EQ-5D-VAS“ und „BDI-II“ wurden aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Auswertungen und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 4.3.2 und 4.3.3).

Unkontrollierte Daten über den Studienverlauf

Für die patientenberichteten Endpunkte konnten unkontrollierte Daten der Osilodrostat-Behandlung bis zum Ende der Kernphase (Woche 48; EQ-5D-VAS) bzw. bis Woche 72 (BDI-II) berücksichtigt werden. Bezogen auf die Patientenpopulation aller eingeschlossenen und mit Osilodrostat behandelten Personen zeigten sich zu Woche 48 (bei einem Anteil an Personen in der Auswertung von 80 %) mittlere Verbesserungen in der EQ-5D-VAS (Skala 0–100) von 9,8 Punkten (SD: 17,2). Dabei wiesen mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung von ≥ 5 Punkten auf der EQ-5D-VAS auf. Auf der BDI-II-Skala (0–63) wurde in dieser Population zu Woche 72 eine mittlere Verringerung von 6,7 Punkten (SD: 10,7) in der Schwere der Depression berichtet. Mindestens die Hälfte der Patientinnen und Patienten erzielte eine Verbesserung von ≥ 5 Punkten. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Rücklaufquote bezogen auf die ursprünglich eingeschlossenen 137 Patientinnen und Patienten in der BDI-II-Auswertung nur noch 70 %.

Neben den Limitationen, die sich aus den unkontrollierten Daten ergeben, ist das Verzerrungspotential aufgrund fehlender Werte bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten. Fehlende Informationen zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderungen erschweren zudem die Interpretation der Ergebnisse.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Die deskriptiv berichteten Verbesserungen auf der EQ-5D-VAS und dem BDI-II im Vergleich zu Baseline lassen aufgrund fehlender Kontrollen keine validen Aussagen zu einer Verringerung der Symptomatik bei CD durch die Osilodrostat-Therapie zu.

5.5 Lebensqualität

Es liegen Ergebnisse aus der Studie C2301 zum CushingQoL vor, einem Instrument zur Erhebung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit CS.

Randomized-Withdrawal-Periode

Die Ergebnisse der RW-Periode zum Endpunkt „CushingQoL“ konnten aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Auswertungen und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden (siehe Kapitel 4.4).

Unkontrollierte Daten über den Studienverlauf

Zu Behandlungswoche 48, zu der Daten des CushingQoL von 80 % der eingeschlossenen und mit Osilodrostat behandelten Patientinnen und Patienten vorlagen, wurde eine mittlere Verbesserung von 14,1 Punkten im Gesamtscore (SD: 16,9), von 12,7 Punkten (SD: 17,4) in der Subskala „Psychosocial Issues“ und von 18,3 Punkten (SD: 22,0) in der Subskala „Physical Problems“ auf einer Skala von jeweils 0–100 berichtet. Eine Verbesserung von $\geq 10,4$ Punkten im Gesamtscore wurde bei mindestens 50 % der Personen beobachtet. Mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten zeigten Verbesserungen von mindestens 8,3 Punkten in der Subskala „Psychosocial Issues“. Für die Subskala „Physical Problems“ wurde von mindestens 50 % der Behandelten eine Verbesserung um mindestens 16,7 Punkte erreicht.

Zum Zeitpunkt der Behandlungswoche 72 zeigte sich auf Basis der Daten von 70 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine mittlere Verbesserung im CushingQoL-Gesamt-

score von 15,1 Punkten (SD: 19,4). Die mediane Verbesserung betrug wie zu Woche 48 10,4 Punkte. Es sind die gleichen Limitationen wie bei der Interpretation der Ergebnisse der EQ-5D-VAS und des BDI-II zu beachten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Unkontrollierte Daten zeigen über den Studienverlauf Verbesserungen in den Subskalen und im Gesamtscore des CushingQoL im Vergleich zu Baseline. Aufgrund der fehlenden Kontrollen können keine validen Aussagen zu den Effekten von Osilodrostat auf die Lebensqualität bei CD abgeleitet werden.

5.6 Sicherheit

Für die Nutzenbewertung wurden zum einen die vergleichenden Auswertungen zum Auftreten der UE unter Osilodrostat vs. Placebo in der 8-wöchigen RW-Periode und zum anderen die unkontrollierten Daten der Osilodrostat-Behandlung für die gesamte Studie berücksichtigt.

In der Studie C2301 wurden UE ab Verabreichung der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst. In der RW-Periode wurden die Patientinnen und Patienten im Median 8 Wochen mit der randomisierten Studienmedikation (MW: 8,5 vs. 7,0) behandelt. Unklar ist, ob UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Ende der 8-wöchigen RW-Periode bzw. nach Abbruch der Studienmedikation aufgetreten sind, in die Auswertungen der RW-Periode eingegangen sind.

Zum finalen Datenschnitt (einschließlich Extensionsperiode) betrug die mediane Behandlungsdauer mit Osilodrostat 130 Wochen. Die in der Nutzenbewertung berücksichtigten nicht-vergleichenden Auswertungen in der gesamten SAS-Population beziehen sich auf den finalen Datenschnitt. Aus den Studienunterlagen ging nicht hervor, ob in der Auswertung zum finalen Datenschnitt nur die UE der SAS-Population erfasst sind, die unter Osilodrostat aufgetreten sind, oder auch die UE der 8-wöchigen Placebo-Behandlung. Für die entsprechenden Analysen im Interims-CSR wurde angegeben, dass die Ereignisse, die unter Placebo aufgetreten sind, nicht berücksichtigt worden sind.

Es ist zu beachten, dass in den dargestellten UE auch UE der Grunderkrankung enthalten sind. Die in Modul 4 abgebildeten Ergebnisse zu den „UE (ohne Grunderkrankung)“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Begründung der Auswahl der zu den Grunderkrankungen zugerechneten Preferred Terms und der fehlenden Präspezifizierung nicht berücksichtigt.

Randomized-Withdrawal-Periode

Insgesamt sind während der RW-Periode nur bei wenigen Patientinnen und Patienten des Osilodrostat- und des Placebo-Arms schwere UE (6 vs. 9 %), SUE (6 vs. 3 %) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (0 vs. 6 %), aufgetreten. Auf aggregierter Ebene wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten dieser UE beobachtet. Aufgetretene UE jeglichen Schweregrades betrafen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen“ und UE der Systemorganklasse „Untersuchungen“. Angaben zu UE nach Preferred Terms und Systemorganklassen mit dem Schweregrad ≥ 3 konnten für die RW-Periode nicht identifiziert werden. Hinsichtlich der definierten UE von besonderem Interesse waren die Ereigniszahlen für „UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus“ und „UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-

Vorläufern“ mit 1 bis 3 Personen gering. „UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors“ und „UE im Zusammenhang mit einer QT-Verlängerung“ traten nicht auf. Allerdings waren Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für QT-Verlängerung und mit Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen von der Studie ausgeschlossen.

Die Ergebnisse zu den UE sind mit einem unklaren Verzerrungspotential verbunden (siehe Tabelle 8). Die kurze Behandlungs- und Beobachtungszeit ermöglicht zudem keine Beurteilung der Langzeitsicherheit. Anhand der randomisierten Periode mit 71 randomisierten Personen können keine validen Aussagen zu seltenen Ereignissen zugetroffen werden.

Unkontrollierte Daten über den Studienverlauf

Bis zum finalen Datenschnitt sind bei 61 % der in die Studie eingeschlossenen und mit Osilodrostat behandelten Patientinnen und Patienten schwere UE aufgetreten. Bei 40 % der Behandelten wurden SUE berichtet und 18 % haben die Osilodrostat-Behandlung aufgrund von UE abgebrochen.

Die häufigsten UE jeglichen Schweregrades betrafen Erkrankungen der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (73 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (72 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (69 %), „Untersuchungen“ (63 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (59 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (56 %) und „Endokrine Störungen“ (54 %). Schwere UE sind bei $\geq 10\%$ der Behandelten in den Systemorganklassen „Untersuchungen“ (13 %), „Endokrine Erkrankungen“ (12 %), „Gefäßerkrankungen“ (12 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (11 %) und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (11 %) aufgetreten.

Als SUE trat bei 6 % der Patientinnen und Patienten eine schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz auf. Eine Darstellung der SUE nach Systemorganklassen liegt nicht vor.

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse wurden bei 54 % der Behandelten „UE im Zusammenhang mit einem Hypocortisolismus“ berichtet; bei 11 % handelte es sich dabei um schwere UE. „UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufern“ wiesen 58 % der Personen auf; bei 17 % traten die UE mit einem Schweregrad ≥ 3 auf. Bei 16 % der Patientinnen und Patienten wurden „UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors“ berichtet, welche ein potentiell erhöhtes Risiko aufgrund der verringerten Cortisolspiegel und der daraus resultierenden erhöhten ACTH-Produktion darstellen (Grad ≥ 3 : 9 %). „UE im Zusammenhang mit einer QT-Verlängerung / UE mit einem arrhythmogenem Potential“ wurden bei 4 % mit jeglichem Schweregrad und bei 2 % mit Schweregrad ≥ 3 berichtet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

In dem randomisiert kontrollierten Vergleich zeigten sich bei unklarem Verzerrungspotential keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten der UE zwischen Osilodrostat und Placebo. Aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 8 Wochen lassen sich daraus keine vergleichenden Aussagen für die Langzeitsicherheit von Osilodrostat ableiten.

6 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

7 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Osilodrostat ist zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom zugelassen. Die Nutzenbewertung von Osilodrostat basiert auf der zulassungsbegründenden Studie C2301. Es handelt sich bei der Studie C2301 um eine multizentrische Phase-III-Studie bei Morbus Cushing bestehend aus einer 12-wöchigen einarmigen, offenen Dosistitrationsperiode (Studienperiode 1), einer 12-wöchigen einarmigen, offenen Behandlungsperiode (Studienperiode 2), einer 8-wöchigen randomisiert Placebo-kontrollierten, doppelblinden Periode im Randomized-Withdrawal-Design (Studienperiode 3), einer weiteren 14-wöchigen einarmigen offenen Behandlungsperiode (Studienperiode 4) plus einer optionalen Extensionsperiode.

Die Ergebnisse der randomisierten Studienperiode werden in Tabelle 27 unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Osilodrostat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ($\uparrow$) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ($\downarrow$) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ($\leftrightarrow$) gezeigt werden konnte. Zudem ist eine Zusammenfassung der unkontrollierten Daten der Osilodrostat-Behandlung der gesamten Studie abgebildet. Die unkontrollierten Daten unterliegen einem hohen Verzerrungspotential.

Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C2301

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
8-wöchige Randomized-Withdrawal-Periode	Osilodrostat ¹⁾²⁾ N = 36	Placebo ¹⁾³⁾ N = 34	
Mortalität			
Todesfälle, n	0	0	-
Sicherheit			
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	2 (5,6)	3 (8,8)	↔
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	0,63 [0,11; 3,54]; 0,612		
SUE, n (%)	2 (5,6)	1 (2,9)	↔
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	1,89 [0,18; 19,89]; 0,609		
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	0	2 (5,9)	-
UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus	3 (8,3)	1 (2,9)	↔
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	2,83 [0,31; 25,93]; 0,363		
UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufer(n)	2 (5,6)	1 (2,9)	↔
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	1,89 [0,18; 19,89]; 0,609		
UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors	0	0	-
UE im Zusammenhang mit QT-Verlängerung / UE mit arrhythmogenem Potential	0	0	-

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Unkontrollierte Osilodrostat-Behandlung ⁴⁾	Alle Patientinnen und Patienten ⁵⁾ N = 137	
Mortalität		
Todesfälle, n (%)	2 (1,5)	-
Morbidität		
EQ-5D-VAS ⁶⁾ zu Woche 48 Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ⁷⁾ , MW (SD)	n = 109 72,7 (17,90) 9,8 (17,24)	-
BDI-II ⁸⁾ zu Woche 48 Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ⁷⁾ , MW (SD)	n = 110 10,7 (10,66) -5,8 (9,45)	-
Lebensqualität		
CushingQoL ⁹⁾ zu Woche 48		
Subskala „Psychosocial Issues“ Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ⁷⁾ , MW (SD)	n = 110 57,9 (22,35) 12,7 (17,39)	-
Subskala „Physical Problems“ Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ⁷⁾ , MW (SD)	n = 110 59,5 (24,28) 18,3 (21,99)	-
Gesamtscore Absoluter Wert, MW (SD) Absolute Veränderung ⁷⁾ , MW (SD)	n = 110 58,3 (21,28) 14,1 (16,86)	-
Sicherheit		
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	83 (60,6)	-
SUE, n (%)	55 (40,1)	-
UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	25 (18,2)	-
UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus, n (%)	74 (54,0)	-
UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufern, n (%)	80 (58,4)	-
UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors, n (%)	22 (16,1)	-
UE im Zusammenhang mit QT-Verlängerung / UE mit arrhythmogenem Potential, n (%)	6 (4,4)	-

¹⁾ Analyse im SASR, definiert als alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und ≥ 1 valide Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit in der randomisierten Periode haben.

²⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.

³⁾ Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden und ≥ 1 Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.

⁴⁾ Die mediane Behandlungsdauer mit Osilodrostat betrug 130 Wochen.

⁵⁾ Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat.

⁶⁾ Skala von 0 bis 100. Je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.

⁷⁾ Im Vergleich zu Baseline.

⁸⁾ Skala von 0 bis 63. Höhere Werte geben eine stärkere Depression an.

⁹⁾ Skala jeweils von 0 bis 100. Je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.

Abkürzungen: BDI-II: Beck Depression Inventory-II; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; CushingQoL: Cushing's Disease Health-Related Quality of Life; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; RW: Randomized Withdrawal; SASR: Safety Analysis Set Randomized; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Isturisa: European public assessment report EMEA/H/C/004821/0000 [online]. 21.07.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/isturisa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. **Hautzinger M, Keller F, Kühner C.** BDI II: Beck-Depressions-Inventar; Revision Manual. Aaron T. Beck R-AS, Gregory K. Brown, Ed.: Pearson; 2006.
3. **Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, Nojima S, Kinoshita Y, Hashimoto N, et al.** Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res* 2005;135(3):229-235.
4. **Kühner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M.** [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt* 2007;78(6):651-656.
5. **Nelson LM, Forsythe A, McLeod L, Pulgar S, Maldonado M, Coles T, et al.** Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. *Patient* 2013;6(2):113-124.
6. **Nieman LK, Biller BM, Findling JW.** The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1526-1540.
7. **Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al.** Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2807-2831.
8. **Novartis.** A Phase III, multi-center, double-blind, randomized withdrawal study of LCI699 following a 24 week, single-arm, open-label dose titration and treatment period to evaluate the safety and efficacy of LCI699 for the treatment of patients with Cushing's disease; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
9. **Novartis.** A Phase III, multi-center, double-blind, randomized withdrawal study of LCI699 following a 24 week, single-arm, open-label dose titration and treatment period to evaluate the safety and efficacy of LCI699 for the treatment of patients with Cushing's disease; Interim Clinical Study Report for study CLCI699C2301 [unveröffentlicht]. 06.09.2018.
10. **Recordati Rare Disease.** Isturisa 1 mg/5 mg/10 mg Tabletten [online]. 04.2020. Berlin. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. **Reincke M.** 1.9 Cushing-Syndrom: Hypothalamus und Hypophyse. In: Diederich S, Feldkamp J, Grüßendorf M, Reincke M, editors. *Referenz Endokrinologie und Diabetologie*. Stuttgart: Thieme; 2020.
12. **Tiemensma J, Depaoli S, Felt JM.** Using subscales when scoring the Cushing's quality of life questionnaire. *Eur J Endocrinol* 2016;174(1):33-40.
13. **Wang YP, Gorenstein C.** Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry* 2013;35(4):416-431.
14. **Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, et al.** Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol* 2008;158(5):623-630.