

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung 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**

Dossierbewertung vom 15. Oktober 2020

Datum des Amendments: 9. Dezember 2020

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Studienbewertung.....	6
3.1 Verwendete Quellen .....	6
3.2 Aufbau und Design der Studie C2302.....	6
3.3 Endpunkte.....	12
3.3.1 Mortalität.....	13
3.3.2 Morbidität.....	14
3.3.3 Lebensqualität .....	23
3.3.4 Sicherheit .....	25
3.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	26
3.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	26
3.5 Ergebnisse der Studie C2302 .....	28
3.5.1 Mortalität.....	32
3.5.2 Morbidität.....	32
3.5.3 Lebensqualität .....	34
3.5.4 Sicherheit .....	35
4 Fazit.....	38
4.1 Anmerkungen zur Studie C2302 .....	38
4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	40
Referenzen .....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie C2302.....	6
Tabelle 2:	Charakterisierung der Interventionen.....	10
Tabelle 3:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	12
Tabelle 4:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie C2302 bezogen auf die Placebo-kontrollierte Periode .....	26
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der Studie C2302 (Placebo-kontrollierte Periode) .....	26
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte.....	27
Tabelle 7:	Allgemeine Angaben zu Studie C3202.....	28
Tabelle 8:	Analyse-Populationen .....	28
Tabelle 9:	Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie C2302 zu Baseline.....	29
Tabelle 10:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Placebo-kontrollierten Periode .....	30
Tabelle 11:	Begleittherapien mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302.....	31
Tabelle 12:	Ergebnisse zur mUFC-Response in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302.....	32
Tabelle 13:	Ergebnisse zur EQ-5D-VAS in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302.....	32
Tabelle 14:	Ergebnisse zum BDI-II in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302 .....	33
Tabelle 15:	Ergebnisse zum C-SSRS in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302 .	33
Tabelle 16:	Ergebnisse zum CushingQoL in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302.....	34
Tabelle 17:	Zusammenfassung der UE in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302.....	35
Tabelle 18:	UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302.....	35
Tabelle 19:	UE des CTCAE-Grades $\geq 3$ mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302.....	37
Tabelle 20:	UE von besonderem Interesse in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302.....	37
Tabelle 21:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der 12-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten-Periode der Studie C2302 .....	40

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
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)
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
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
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
LS	Least squares
mUFC	mittleres freies Cortisol im Urin (mean Urinary Free Cortisol)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAS	Safety Analysis Set
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

## 1 Hintergrund

Osilodrostat (Isturisa®) 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus erwachsene Patientinnen und Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom (CS) eingeschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Juli 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie C2301 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische Phase-III-Studie bei Morbus Cushing (CD), bestehend aus einer 12-wöchigen einarmigen, offenen Dosistitriationsperiode (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 Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 23. November 2020 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass ein randomisiert kontrollierter Vergleich von Osilodrostat gegenüber einer Kontrollintervention in einer unselektierten und bezüglich Osilodrostat naiven Population eine relevante Fragestellung für die Nutzenbewertung darstelle. Ein solcher Vergleich wurde in Studie C2302 untersucht. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war Studie C2302 noch nicht abgeschlossen und es lag noch kein Studienbericht vor. Im September 2020 wurde der Studienbericht der Studie C2302 fertiggestellt. Mit dem Stellungnahmeverfahren reichte der pU die Studienunterlagen der Studie C2302 nach. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um die Bewertung der Studie C2302 und die Ergebnisdarstellung der 12-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Periode.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 5. November 2020 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Osilodrostat nachgereichten Unterlagen der Studie C2302 bewertet. Im Rahmen dieser Bewertung werden die Ergebnisse der 12-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302 berücksichtigt.

### 3 Studienbewertung

#### 3.1 Verwendete Quellen

Zur Bewertung von Osilodrostat im Rahmen dieses Amendments wurden folgende Quellen herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 5. November 2020 [13],
- Amendment zu Modul 4, welches mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht wurde [12],
- Studienbericht (CSR) inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie C2302 [10].

#### 3.2 Aufbau und Design der Studie C2302

Die Studie C2302 und die untersuchte Intervention werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie C2302

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie C2302 ist eine multizentrische Phase-III-Studie bestehend aus einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Periode, einer nachfolgenden 36-wöchigen offenen, unkontrollierten Behandlungsperiode und einer optionalen Extensionsperiode zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat bei CD. Die ersten 48 Behandlungswochen umfassen die Kernphase der Studie.</p> <p><u>Screeningperiode (bis zu 8 Wochen vor Studienbeginn):</u> Wash-out-Phase zur Minimierung von Auswirkungen früherer Behandlungen (engmaschige Überwachung), Optimierung der Behandlung möglicher Komorbiditäten und Überprüfung der Studieneignung (inklusive drei 24h-UFC-Urinproben und zwei spät-abendlichen Speichelcortisol-Proben).</p> <p><u>Studienperiode 1 (Woche 1 bis 12):</u> 12-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Periode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierung der geeigneten Patientinnen und Patienten (2:1) in Woche 1 zu <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patientenindividuelle Osilodrostat-Dosistitration (initiale Dosis 2 mg bid; Titration bis zu bis 20 mg bid);</li> <li>○ Placebo-Behandlung mit einer Mock-Dosistitration bis Woche 12 basierend auf einer simulierten Dosistitrationsequenz (keine näheren Informationen, wie die Sequenz simuliert wurde, im Studienprotokoll enthalten).</li> </ul> </li> <li>• Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Strahlentherapie der Hypophyse (ja vs. nein).</li> </ul> <p><u>Studienperiode 2 (Woche 12 bis 48):</u> einarmig, open-label In der zweiten Studienperiode erhielten alle Studienteilnehmenden Osilodrostat. Die Startdosis betrug für alle Personen 2 mg bid mit Ausnahme von Studienteilnehmenden, die mit einer niedrigeren Dosierung der Studienmedikation (Osilodrostat oder entsprechendes Placebo) am Ende der Studienperiode 1 behandelt wurden. Diese erhielten die gleiche Dosierung wie zuvor. In Periode 2 erfolgte eine patientenindividuelle Osilodrostat-Dosistitration durch das ärztliche Prüfpersonal (2 bis 30 mg bid).</p> <p><u>Optionale Extensionsperiode (Woche 48 bis 96):</u> Patientinnen und Patienten, für die ein kontinuierlicher klinischer Nutzen festgestellt wurde, konnten die Medikation über Woche 48 hinaus erhalten. Die optionale Extensionsperiode endete nach 96 Wochen oder vier Wochen nachdem das Amendment Version 2 des Studienprotokolls im lokalen Studienzentrum genehmigt wurde, je nachdem, was zuerst eintritt.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Follow-up-Periode (30 Tage nach der letzten Studienmedikation):</u> Im Follow-up wurde die Bewertung der Sicherheitsendpunkte ungefähr 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt. Studienteilnehmende, die die Einnahme der Studienmedikation vor der Visite in Woche 12 abgebrochen haben, sollten die Follow-up-Untersuchungen nach der Behandlung bis einschließlich Woche 12 (<math>\pm</math> 3 Tage) abgeschlossen haben.</p> <p>Studienteilnehmende, die zu irgendeinem Zeitpunkt die Studienmedikation abgebrochen haben, wurden zur Untersuchung zum Studienende zugewiesen. Studienteilnehmende, die die Studienmedikation nicht weiter fortsetzen wollten, sollten die Follow-up-Periode abschließen.</p> <p>Die Studie zielte darauf ab, eine Überlegenheit von Osilodrostat gegenüber Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts „Vollständige Response“ zu Woche 12 zu zeigen.</p> <p>Die Kernphase der Studie ist abgeschlossen. Circa die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befand sich zum primären Datenschnitt noch unter Behandlung in der optionalen Extensionsperiode.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer oder Frauen im Alter zwischen 18 und 75 Jahren.</li> <li>• Bestätigtes CD (persistierend bzw. wiederauftretend), belegt durch:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) mUFC &gt; 1,3 x ULN (Mittelwert aus drei 24-Stunden-Urinproben, die vorzugsweise an drei aufeinanderfolgenden Tagen während des Screenings nach Wash-out der vorherigen medizinischen Therapie für CD [falls zutreffend] entnommen wurden, vom Zentrallabor bestätigt wurden und vor Tag 1 verfügbar waren), mit <math>\geq 2</math> der einzelnen UFC-Werte &gt; 1,3 x ULN.</li> <li>b) Plasma-ACTH am Morgen oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs.</li> <li>c) Bestätigung einer pituitären Quelle für den ACTH-Überschuss, definiert durch eines der folgenden drei Kriterien:           <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Histopathologischer Nachweis eines ACTH-gefärbten Adenoms bei Personen mit vorheriger pituitärer Operation oder</li> <li>ii. Pituitäres Adenom &gt; 6 mm, bestimmt mittels MRT oder</li> <li>iii. für Personen mit einem Tumor <math>\leq</math> 6 mm: positiver BIPSS-Test mit CRH- oder DDAVP-Stimulation. Kriterien für bestätigenden BIPSS-Test:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zentral-peripherer ACTH-Konzentrationsgradient &gt; 2 vor Medikation oder</li> <li>○ Zentral-peripherer ACTH-Konzentrationsgradient &gt; 3 nach Medikation in Folge mit CRH- oder DDAVP-Stimulation.</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol> </li> <li>• Personen, die eine Glucocorticoid-Ersatztherapie erhalten haben, mussten diese mindestens eine Woche oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem Screening abgesetzt haben.</li> <li>• Patientinnen oder Patienten mit einem De-novo-CS durften eingeschlossen werden, wenn sie nicht als Kandidaten für eine Operation in Frage kamen.</li> <li>• 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.</li> <li>• Wash-out der derzeitigen medikamentösen Therapie für CD. Folgende minimale Wash-out-Perioden mussten abgeschlossen sein, bevor die Untersuchungen zu Baseline erfolgten:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Steroidogenese-Inhibitoren (Ketoconazol, Metyrapon): 1 Woche</li> <li>○ Pasireotid subkutan: 1 Woche</li> <li>○ Mifepriston: 3 Wochen</li> <li>○ Dopamin-Agonisten (Cabergolin) oder PPAR-Gamma-Agonist (Rosiglitazon, Pioglitazon): 4 Wochen</li> <li>○ Langwirksames Pasireotid: 8 Wochen</li> <li>○ Mitotan: 6 Monate</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme anderer zu untersuchender Arzneimittel zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oder innerhalb der letzten 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses; oder länger, falls durch lokale Bestimmungen erfordert, und für jede andere Einschränkung der Teilnahme an einer klinischen Studie basierend auf den lokalen Bestimmungen.</li> <li>• Patientinnen oder Patienten mit Pseudo-CS. Dies konnte durch zwei normale nächtliche Cortisolwerte im Speichel diagnostiziert werden, die während des Screeningzeitraums und nach der Wash-out-Periode vorheriger CD-Medikamente gesammelt wurden.</li> <li>• Vorgeschichte einer Hypersensitivität gegenüber Osilodrostat oder anderen Medikamenten ähnlicher Substanzklassen.</li> <li>• Krebserkrankung (außer lokales Basalzellkarzinom der Haut) in der Krankheitsgeschichte innerhalb der letzten 5 Jahre (unabhängig von Rezidiven oder Metastasen).</li> <li>• Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung oder Torsade de pointes, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Baseline-QTcF &gt; 450 ms für Männer und &gt; 460 ms für Frauen,</li> <li>○ Krankheits- oder Familiengeschichte mit einem Long-QT-Syndrom,</li> <li>○ Einnahme begleitender Medikamente, die das QT-Intervall verlängern,</li> <li>○ Hypokaliämie, Hyperkalzämie oder Hypomagnesiämie, sofern nicht vor der ersten Medikation an Tag 1 korrigiert.</li> </ul> </li> <li>• 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.</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen.</li> <li>• Patientinnen und Patienten, bei denen während Studienperiode 1 eine Adrenalectomie, Hypophysen-Operation oder Strahlentherapie wahrscheinlich erforderlich ist, um eine schwere Hyperkortisolämie oder ein Wachstum des Hypophysentumors zu behandeln, welcher eine Kompression des Chiasma opticum verursacht.</li> <li>• Kompression des Chiasma opticum aufgrund eines Makroadenoms oder hohes Risiko für eine Kompression des Chiasma opticum (Tumor innerhalb eines 2mm-Radius vom Chiasma opticum).</li> <li>• Erbliches Syndrom als Ursache für Hormonüberschuss (d. h. Carney Komplex, McCune-Albright Syndrom, MEN-1, AIP).</li> <li>• CS aufgrund ektopischer ACTH-Sekretion oder ACTH-unabhängigem (adrenalem) CS.</li> <li>• Größere Operation innerhalb eines Monats vor Screening oder eine transspino-ideale Hypophysen-Operation innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening.</li> <li>• Unkontrollierte Hypertonie (definiert als systolischer Blutdruck &gt; 180 und/oder diastolischer Blutdruck &gt; 105) oder nicht optimal behandelte Bluthochdruck gemäß prüfärztlicher Beurteilung.</li> <li>• Schlecht eingestellter Diabetes (HbA1c-Wert &gt; 9 %) oder nicht optimal behandelte Diabetes.</li> <li>• Anormale Schilddrüsenfunktion.</li> <li>• Moderate bis schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate &lt; 60 ml/min nach der MDRD-Formel).</li> <li>• Lebererkrankung wie z. B. Zirrhose, chronisch aktive Hepatitis oder chronisch persistierende Hepatitis oder Personen mit Serum-ALT/-AST &gt; 3 x ULN oder mit Serum-Gesamtbilirubin &gt; 1,5 x ULN.</li> <li>• Vorherige Exposition zu Osilodrostat zur Behandlung von CD.</li> <li>• Schlaganfall oder Lungenembolie im vergangenen Jahr.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiederholte Anamnese einer tiefen Venenthrombose, die nicht mit einer längeren Bettruhe, einer kürzlich durchgeführten Operation oder einer Schwangerschaft zusammenhängt.</li> <li>„Ja“-Antwort in Item 4 oder 5 des Abschnitts „Suizidgedanken“ der C-SSRS, wenn dieser Suizidgedanke in den letzten 6 Monaten aufgetreten ist, oder „Ja“ für jegliches Item des Abschnitts „Suizidverhalten“, mit Ausnahme des „Nicht-suizidalen selbstverletzenden Verhaltens“ (das Item ist auch im Abschnitt „Suizidales Verhalten“ enthalten), falls dieses Verhalten in den letzten 2 Jahren aufgetreten ist.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Screeningperiode: 74 von 119 gescreenten Personen wurden eingeschlossen. Einschluss in die randomisiert kontrollierte Studienperiode 1: N = 74</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Osilodrostat: N = 49</li> <li>Placebo: N = 25</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studienorte</b> 40 Zentren in 14 Ländern: Belgien (1), Brasilien (4), China (4), Costa Rica (1), Griechenland (1), Kanada (3), Polen (3), Portugal (1), Russische Föderation (1), Schweiz (1), Spanien (6), Thailand (3), Türkei (3), USA (8).</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studienbeginn: 03.10.2016 (erste Visite erste/r Studienteilnehmer/in)</li> <li>Studienende: noch nicht erreicht</li> </ul> <p><u>Datenschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Datenschnitt der Primäranalyse: 25.02.2020 (CSR vom 24.09.2020)</li> <li>Finaler Datenschnitt noch nicht vorliegend</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Vollständige Response nach Ende der 12-wöchigen randomisierten Studienperiode 1 definiert als mUFC <math>\leq</math> ULN zu Woche 12.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vollständige Response zu Woche 36 in beiden Studienarmen.</li> <li>Gesamtansprechen (vollständige oder partielle Response (mUFC-Abnahme <math>\geq</math> 50 % gegenüber Baseline und <math>&gt;</math> ULN)) zu Woche 12, Woche 36 und Woche 48.</li> <li>Veränderungen im mUFC (absolut und prozentual gegenüber Baseline) während der Kernphase der Studie und der optionalen Extensionsperiode.</li> <li>Time-to-First-Control: Zeit von der Randomisierung bis zum ersten mUFC-Wert <math>\leq</math> ULN innerhalb Studienperiode 1.</li> <li>Verlust der Kontrolle: Time-to-Escape definiert als Zeit vom ersten mUFC-Wert <math>\leq</math> ULN bis zum ersten mUFC-Wert <math>&gt;</math> 1,3 <math>\times</math> ULN mit mindestens 2 einzelnen UFC-Werten <math>&gt;</math> 1,3 <math>\times</math> ULN, unter der höchsten verträglichen Dosis von Osilodrostat und nicht im Zusammenhang mit einer Dosis-Unterbrechung oder -Reduzierung aus Gründen der Sicherheit nach Woche 26.</li> <li>Nüchtern glukose (absolut und prozentual), HbA1c, Lipidparameter (nüchtern), Blutdruck, Körpergewicht und Taillenumfang (Woche 12, 36 und 48).</li> <li>Körperliche Merkmale des CS (Woche 12, 36 und 48): Gesichtsrötung, Hirsutismus (nur bei Frauen), Striae, supraclaviculäre Fettpolster, dorsale Fettpolster, proximale Muskelatrophie, Stammfettsucht und Ekchymosen (Blutergüsse).</li> <li>Knochenmineraldichte gemessen durch DXA-Scans der Lendenwirbelsäule und der Hüfte (Woche 48).</li> <li>UE, Auffälligkeiten in den Laborwerten, UE von besonderem Interesse, Laboruntersuchungen, EKG, Holter-Recording und pituitäres MRT.</li> <li>CushingQoL, BDI-II und EQ-5D.</li> <li>Pharmakokinetik: Plasmakonzentration von Osilodrostat.</li> <li>Veränderung des Serum-, Speichel- und Haarcortisolspiegels gegenüber Baseline.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<b>Explorative Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrelation zwischen Morgen- und Nacht-Cortisolspiegel im Speichel, Haarcortisol und mUFC.</li> <li>• Haarcortisol (Langzeitcortisol) zur Überwachung von CS.</li> <li>• Korrelation zwischen Metabolom-Parametern im Urin und Ansprechen (Wirksamkeit und Sicherheit).</li> <li>• Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Analysen für Wirksamkeit und Sicherheit</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	Im SAP wurde für den primären Endpunkt eine Analyse nach Stratifizierungsfaktor (vorherige pituitäre Strahlentherapie (ja vs. nein)) definiert.

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; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; 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; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UFC: freies Cortisol im Urin; ULN: obere Grenze des Normalbereichs.

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen

Intervention	Kontrolle
<b>Osilodrostat (Studienperiode 1):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral einzunehmende Filmtabletten mit 1, 5, 10 oder 20 mg Osilodrostat.</li> <li>• Patientenindividuelle Dosistitration in der Titrationsperiode bis mUFC <math>\leq</math> ULN<sup>1)</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Startdosis: 2 mg bid.</li> <li>○ Maximaldosis: 20 mg bid<sup>2)</sup>.</li> <li>○ Standarddosierung für die Titration (u. Eskalationssequenz): 2, 5, 10 und 20 mg bid.</li> <li>○ Dosistitrationen wurden gemäß den Anweisungen der/des unabhängigen Endokrinologin/Endokrinologen basierend auf den mUFC-Leveln, weiteren klinischen Parametern sowie Anzeichen und Symptomen einer Nebenniereninsuffizienz durchgeführt.</li> <li>○ Bevorzugte Zwischendosierungen waren 3, 7 und 15 mg bid, weitere Dosierungen waren möglich.</li> <li>○ Dosisreduktion auf &lt; 2 mg bid war möglich.</li> </ul> </li> </ul>	<b>Placebo (Studienperiode 1):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral einzunehmende Filmtabletten</li> <li>• Äußerlich nicht von den jeweiligen Osilodrostat-Tabletten zu unterscheiden (Größe und Farbe analog zu den Osilodrostat-Tabletten).</li> <li>• Patientenindividuelle Mock-Dosistitration basierend auf einer simulierten Dosistitrationsequenz (keine näheren Informationen, wie die Sequenz simuliert wurden, im Studienprotokoll enthalten): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Startdosis: 2 mg bid.</li> <li>○ Maximaldosis: 20 mg bid.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Osilodrostat (Studienperiode 2 und optionale Extensionsperiode):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral einzunehmende Filmtabletten mit 1, 5, 10 oder 20 mg Osilodrostat.</li> <li>• Patientenindividuelle Dosistitration in der Titrationsperiode bis mUFC <math>\leq</math> ULN<sup>1)</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Startdosis: 2 mg bid oder &lt; 2 mg bid, wenn die Studienteilnehmenden Osilodrostat oder Placebo in einer Dosis &lt; 2 mg bid am Ende von Studienperiode 1 erhielten.</li> <li>○ Maximaldosis: 30 mg bid.</li> <li>○ Standarddosierung für die Titration (und Eskalationssequenz): 2, 5, 10, 20 und 30 mg bid.</li> <li>○ Dosistitrationen erfolgten durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf den mUFC-Leveln, weiteren klinischen Parametern sowie Anzeichen und Symptomen einer Nebenniereninsuffizienz. Dosisänderungen waren bei größeren Sicherheitsproblemen, einschließlich Verdacht auf Nebenniereninsuffizienz, zulässig.</li> </ul> </li> </ul>	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> <li>Während der optionalen Extensionsperiode wurde die Behandlung mit Osilodrostat in der Dosierung fortgeführt, die als wirksam bestimmt wurde, es sei denn Dosierungsänderungen waren basierend auf den mUFC-Werten zu Woche 48 (und ggf. Woche 60, 72 und 84) notwendig. Dosisanpassungen waren bei größeren Sicherheitsproblemen, einschließlich des Verdachts auf Nebenniereninsuffizienz, erlaubt.</li> </ul>	
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medikamente mit einem bekannten oder möglichen Risiko, Torsades des pointes zu verursachen.</li> <li>Eplerenon und Glucocorticoide, außer unter bestimmten Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eplerenon bei Bedarf zur Behandlung akuter Post-Myokardinfarkte und bei refraktärer Hypokaliämie bei Personen mit Bluthochdruck oder Ödemen.</li> <li>Glucocorticoide bei Bedarf zur kurzfristigen Behandlung von Hypocortisolismus oder Nebenniereninsuffizienz.</li> <li>Wenn Glucocorticoide in Stress-Dosen oder als Ersatztherapie für &gt; 4 Wochen eingesetzt werden, sollte der frühzeitige Abbruch der Osilodrostat-Therapie oder ein vorzeitiger Abbruch der Studie in Betracht gezogen werden.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Begleitmedikamente in stabiler Dosierung (mit Ausnahme der Medikamente für Hypercortisolismus).</li> <li>Spironolacton und Eplerenon zur Behandlung oder Prävention studienmedikationsbedingter Ödeme 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. Eplerenon kann beim Management akuter Myokardinfarkte eingesetzt werden.</li> <li>Spironolacton, Cyproteronacetat oder Finasterid zur Prävention und/oder Behandlung von Hirsutismus sind in einigen Ländern zugelassen und nicht verboten. ACE-Inhibitoren können zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt werden, aber sollen nicht gemeinsam mit Spironolacton und Eplerenon angewendet werden.</li> <li>Begleitmedikamente, die bekannte Substrate von CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 und CYP2E1 sind, sollten mit Vorsicht verwendet werden.</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Der mUFC wurde aus mindestens zwei Urinproben während der individuellen Dosistitration zu den Studienvisiten bestimmt. Bei Bedarf wurde die Dosierung zu den Studienvisiten der Wochen 2, 5 und 8 angepasst.

- Dosissteigerung, wenn mUFC > ULN.
- Beibehaltung der Dosis, wenn mUFC im Normalbereich ( $mUFC \leq ULN$  und  $\geq LLN$ ) liegt und keine Anzeichen oder Symptome des Hypocortisolismus oder einer Nebenniereninsuffizienz vorliegen.
- Dosisreduktion oder -unterbrechung, wenn mUFC < LLN ist oder Anzeichen und Symptome eines Hypocortisolismus oder einer Nebenniereninsuffizienz vorliegen und der mUFC-Wert im unteren Teil des Normalbereichs liegt.

<sup>2)</sup> Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Höchstdosis von Osilodrostat 30 mg bid.

Abkürzungen: bid: zweimal täglich (etwa 12 Stunden zeitlicher Abstand); CYP: Cytochrom P450; LLN: untere Grenze des Normalbereichs; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; ULN: obere Grenze des Normalbereichs.

## Protokolländerungen

Es wurden zwei Änderungen des Originalprotokolls vorgenommen. Bei der ersten Protokolländerung waren bereits 18 Personen in die Studie eingeschlossen, während zum Zeitpunkt der zweiten Protokolländerung bereits die Rekrutierung abgeschlossen war, d. h. alle Patientinnen und Patienten waren eingeschlossen. Die wesentlichen Änderungen der beiden Amendments sind nachfolgend zusammengefasst.

Amendment 1 (20. November 2017): Zum Zeitpunkt des Amendments wurden bereits 18 Patientinnen und Patienten in der Studie behandelt.

- Überarbeitung der Regelung bzgl. QT-spezifischer Medikation: Die Liste verbotener Medikamente bzgl. QT-spezifischer Medikation wurde auf Medikamente mit einem bekannten oder möglichen Risiko, Torsades des pointes zu verursachen, reduziert. Dies beruhte auf Ergebnissen aus der eingehenden QT-Studie CLCI699C2105.

- Erweiterung des Abschnitts Sicherheit um Neutropenie
- Verlängerung der Dauer der optionalen Extensionsperiode, um zusätzliche Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit zu sammeln und bei Bedarf einen kontinuierlichen Zugang zum Studienmedikament zu ermöglichen.
- Ergänzung der sekundären Endpunkte: absolute und prozentuale Veränderung in den Biomarkern des Hypercortisolismus (Serum-, Speichel- und Haar-Cortisolspiegel) gegenüber Baseline während der Studienkernphase und der Extensionsperiode.

Amendment 2 (20. Dezember 2019): Zum Zeitpunkt des Amendments waren alle Patientinnen und Patienten der Studie eingeschlossen. 45 Personen waren noch unter Behandlung, 10 davon in der Kernphase und 35 in der optionalen Extensionsperiode.

- Änderung der Definition für End of Study.
- Entfernung des Beck Depression Inventory aus Anhang 3, da der Beck Depression Inventory-II verwendet wurde.

### 3.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Amendment des Moduls 4, der Studienbericht, einschließlich Studienprotokoll und SAP sowie die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 3 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 3: Zusammenfassung der Endpunktbewertung*

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
mUFC <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollständige Response</li> <li>• Partielle Response</li> <li>• Gesamtansprechen</li> <li>• Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Zeit bis zur ersten Kontrolle</li> <li>• Zeit bis zum ersten mUFC-Wert außerhalb des Normalbereichs</li> </ul>	Morbidität	Ja	Ergänzend <sup>1)</sup>
EQ-5D-VAS	Morbidität	Ja	Ja
BDI-II	Morbidität	Ja <sup>2)</sup>	Ja
Kardiovaskuläre Stoffwechselparameter <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nüchtern glukose</li> <li>• Hämoglobin A1c</li> <li>• Triglyzeride (nüchtern)</li> <li>• Blutdruck</li> <li>• Gewicht</li> <li>• Taillenumfang</li> </ul>	Morbidität	Ja	Nein

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Klinische Anzeichen / Körperliche Merkmale basierend auf Fotografien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesichtsrötung</li> <li>• Striae</li> <li>• Supraklavikuläre Fettpolster</li> <li>• Dorsale Fettpolster</li> <li>• Proximale Muskelatrophie</li> <li>• Stammfettsucht</li> <li>• Ekchymosen (Blutergüsse)</li> <li>• Hirsutismus (nur bei Frauen)</li> </ul>	Morbidität	Ja	Nein
C-SSRS	Morbidität	Nein <sup>3)</sup>	Ja
CushingQoL	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Die Vollständige Response bezüglich des mUFC wird ergänzend dargestellt.

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

<sup>3)</sup> Der pU zieht den C-SSRS nicht als patientenrelevanten Endpunkt heran.

Abkürzungen: BDI-II: Beck Depression Inventory-II; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; 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.

### 3.3.1 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 im Safety Analysis Set (SAS) aufgetreten sind, zwischen Osilodrostat und Placebo verglichen.

Anmerkung: Zusätzlich wurden die Todesfälle aus den unkontrollierten Behandlungsperioden, einschließlich der optionalen Extensionsperiode, berichtet, die in diesem Amendment nicht dargestellt werden.

##### *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.

### 3.3.2 Morbidität

#### mUFC

Die auf dem mittleren freien Cortisol im Urin (mUFC, mean Urinary Free Cortisol) basierenden Endpunkte „Vollständige Response“, „Partielle Response“, „Gesamtansprechen“, „Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline“, „Zeit bis zur Kontrolle“ 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 von mindestens zweier 24h-Urinproben bestimmt. Basierend auf dem mUFC wurden Ansprechraten, Veränderungen im Vergleich zu Baseline, Zeit bis zur Kontrolle und die Zeit bis zum Verlust des Ansprechens ermittelt.

Die 24-Stunden-Sammelurinproben wurden an den konsekutiven Tagen direkt vor jeder Visite gesammelt und in einem Zentrallabor untersucht. Der Mittelwert der UFC-Werte dieser Proben ergibt den mUFC-Wert. Lagen zu einer Studienvsitate nicht  $\geq 2$  Urinproben vor, so wurde der entsprechende mUFC-Wert als fehlend gewertet.

Erhebungszeitpunkte in der randomisierten, kontrollierten Studienperiode:

- Baseline (Tag 1)
- Während der randomisierten kontrollierten Studienperiode 1: Woche 2, 5, 8 und 12
- 30 Tage nach der letzten Studienmedikation

Anmerkung: Nach Studienperiode 1 wurden im weiteren Studienverlauf regelmäßige Erhebungen durchgeführt, die in diesem Amendment nicht dargestellt werden.

Drei 24h-Sammelurinproben sollten zu Baseline, in Woche 12, 36 und 48 sowie in Woche 12 des Post-Treatment-Follow-up erhoben werden. Zu allen anderen Studienzeitpunkten wurden nur zwei 24h-Proben gesammelt.

Folgende Auswertungen zum mUFC wurden für das Dossier vorgelegt:

#### 1. Vollständige Response bzgl. mUFC zu Woche 12

Vollständige Response zu Woche 12 ist definiert als  $mUFC \leq ULN$  (bestimmt im Zentrallabor). Studienabbruch während der randomisierten Periode und fehlende mUFC-Werte für Woche 12 wurden als Non-Response gewertet. Dosisreduktionen oder vorübergehende -unterbrechungen der Medikamentengabe aus Gründen der Sicherheit führten nicht zu einer Kategorisierung als Nonresponse.

Die Auswertung erfolgte für die randomisierte Phase als Vergleich der Responder-Raten zu Woche 12 im Full Analysis Set (FAS).

#### 2. Gesamtansprechen (partielle Response und vollständige Response) bzgl. mUFC im Studienverlauf

Das Gesamtansprechen ist ein kombinierter Endpunkt aus partieller Response und vollständiger Response.

- Partielle Response ist definiert als  $mUFC > ULN$  und eine Reduktion im  $mUFC$  von mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert.
- Vollständige Response ist definiert als  $mUFC \leq ULN$ .

Die Auswertungen zum Gesamtansprechen (einschließlich der Teilkomponenten partielle Response und vollständige Response) über den Studienverlauf erfolgten im FAS getrennt für den Osilidrost- und Placebo-Arm und ab Woche 14 zusätzlich zusammengefasst über beide Studienarme.

### 3. Absolute Änderung des $mUFC$ im Vergleich zu Baseline

Darstellung der  $mUFC$ -Werte im Studienverlauf (Studienkernphase: Woche 2, 5, 8, 12 und 48) inklusive der Veränderung zu Baseline.

Die Auswertung der Änderung im  $mUFC$  über den Studienverlauf erfolgte im FAS getrennt für den Osilidrost- und Placebo-Arm und ab Woche 14 zusätzlich zusammengefasst über beide Studienarme.

### 4. Zeit bis zur ersten Kontrolle des $mUFC$ -Wert während der randomisiert kontrollierten Periode

Die Zeit bis zur ersten Kontrolle des  $mUFC$  ist definiert als die Zeit in Tagen von der Randomisierung bis zum ersten Post-Baseline-Wert  $mUFC \leq ULN$  (bestimmt im Zentrallabor) vor Beendigung oder Abbruch der randomisierten Phase, je nachdem was zuerst eintrat. Studienteilnehmende, die keine Kontrolle des  $mUFC$  erreichten, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs oder dem Ende der randomisierten Phase zensiert (je nachdem was zuerst eintrat). Die Auswertung erfolgte als Ereigniszeitanalyse im FAS.

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

Die Zeit bis zum ersten  $mUFC$ -Wert außerhalb des Normalbereichs wurde anhand des Endpunktes „Time-to-Escape“ operationalisiert.

Als Escape-Ereignis ist in Studie C2302 der erste Kontrollverlust im UFC definiert, der folgende Kriterien erfüllte:

- Vorhergehende Normalisierung des UFC ( $mUFC \leq ULN$ );
- Behandlung mit der höchsten verträglichen Dosis, die definiert war als:
  - 30 mg bid (falls diese Dosierung erreicht wurde) oder
  - reduzierte Dosis aus Gründen der Sicherheit;
  - gleiche Dosierung seit mindestens drei geplanten Visiten, falls die beiden vorherigen Kriterien nicht zutreffen;
- Zwei aufeinanderfolgende  $mUFC$  (bei geplanten Studienvisiten) betragen  $>1,3 \times ULN$ ;
- Kontrollverlust im UFC geht nicht auf eine Medikationsunterbrechung oder Dosisreduktion aus Gründen der Sicherheit zurück und
- Kontrollverlust im UFC trat nach Woche 26 auf, nachdem eine Dosierung von bis zu 30 mg bid erreicht werden konnte.

Time-to-Escape ist definiert als Zeit in Wochen vom ersten Post-Baseline-Wert im Normalbereich ( $mUFC \leq ULN$ ) bis zum ersten Escape-Ereignis. Personen mit Dosisreduktionen oder -unterbrechungen wurden zum Zeitpunkt der ersten Dosisunterbrechung zensiert. Zensierungen erfolgten zudem bei Studienabbruch. Personen ohne Escape-Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten  $mUFC$ -Bewertung zensiert.

Die Auswertung erfolgte nach randomisierter Behandlung und für die gesamte Studienpopulation unter Verwendung des FAS.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz und Validität

Eine langfristige Normalisierung des Cortisolspiegels gilt als Therapieziel bei CS [9]. Die Analyse des freien Cortisols im 24h-Urin ( $\geq 2$  Tests) zählt neben der Messung im Serum oder Speichel zu den Verfahren mit hoher diagnostischer Genauigkeit zur Bestimmung einer Hypercortisolämie [8]. 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 Symptombezug 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 vorgelegt. Ein Studienabbruch, welcher immer mit einem Therapieabbruch verbunden ist, wird in der vorliegenden Operationalisierung als Non-Response bewertet. Die Studien- bzw. Therapieabbrüche, die nicht aufgrund eines Kontrollverlustes im UFC oder aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgten, sind in der randomisierten Periode nur zu einem geringen Teil (4 % im Osilodrostat-Arm und 0 im Placebo-Arm) aufgetreten. Weiterhin wurden fehlende mUFC-Werte zu Woche 12 als Non-Responder gewertet. Dieses Vorgehen wird als adäquat angesehen.

Als Response-Kriterium wurde nicht das Erreichen des Normalbereichs definiert, sondern nur die Unterschreitung der Obergrenze für den mUFC-Wert. 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 gingen. Dies wäre jedoch nicht der Fall, wenn die Hypocortisolämie zu einem Therapieabbruch führen würde, welcher als Non-Response in die Analysen einging.

Der Endpunkt „Vollständige Response bzgl. mUFC zu Woche 12“ wird als Operationalisierung für eine Normalisierung des Cortisols bezogen auf die randomisierte Studienperiode im FAS ergänzend im Amendment der Nutzenbewertung dargestellt.

Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Kontrolle des mUFC-Wert im Studienverlauf“ bezieht sich auf die gleiche Ereignisdefinition wie für den Endpunkt „Vollständige Response“. Da keine zusätzlichen relevanten Informationen aus der Ereigniszeitanalyse hervorgehen, wird der Endpunkt nicht (ergänzend) dargestellt.

Mit dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten mUFC-Wert außerhalb des Normalbereichs (Time-to-Escape)“ wurde die Zeit bis zum ersten mUFC über  $1,3 \times ULN$  erfasst. Der Endpunkt berücksichtigt nur Ereignisse, die ab Woche 26 aufgetreten sind. Damit ist der Endpunkt nicht relevant für den randomisierten kontrollierten Vergleich.

### **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 Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Ein Wert

von 0 entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Erhebungszeitpunkte während der randomisiert kontrollierten Studienperiode:

- Baseline
- Woche 12
- 30 Tage nach der letzten Studienmedikation

Der EQ-5D sollte nach den beiden Fragebögen BDI-II und CushingQoL und vor jeglicher Medikationseinnahme und Untersuchung ausgefüllt werden.

Anmerkung: Nach Studienperiode 1 wurden im weiteren Studienverlauf regelmäßige Erhebungen durchgeführt, die in diesem Amendment nicht dargestellt werden.

Auswertung: Als kontinuierlich skalierte Variable im FAS.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Validität und Patientenrelevanz

Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen, um den allgemeinen Gesundheitszustand abzubilden. Die EQ-5D-VAS wird der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legt zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Behandlungsgruppen das 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 in der randomisierten kontrollierten Studienperiode:

- Baseline
- Woche 2, 5, 8 und 12
- 30 Tage nach der letzten Studienmedikation

Der BDI-II sollte nach dem CushingQoL und vor dem EQ-5D ausgefüllt werden und vor jeglicher Medikationseinnahme und Untersuchung.

Anmerkung: Nach Studienperiode 1 wurden im weiteren Studienverlauf regelmäßige Erhebungen durchgeführt, die in diesem Amendment nicht dargestellt werden.

Auswertung: Als kontinuierlich skalierte Variable im FAS.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Der BDI-II stellt einen patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie „Morbidity“ 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 diagnoseirrelevanter 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  $\alpha$ : 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 [15]. Der Fragebogen zeigte hohe Korrelationen mit anderen Depressionsskalen ( $r = 0,66$ – $0,86$ ) und etwas geringere Korrelationen mit Skalen zur Erfassung von Angst ( $r = 0,37$ – $0,83$ ) [15]. 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 „Morbidity“ zu erfassen. Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Behandlungsgruppen legt der pU das 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 (Cholesteroll, LDL-, HDL-Cholesteroll, Triglyzeride nüchtern), systolischer Blutdruck in mmHg, diastolischer Blutdruck in mmHg, Gewicht in kg und Taillenumfang in cm untersucht.

Erhebungszeitpunkte: Die Parameter wurden unterschiedlich häufig im Studienverlauf erhoben, jedoch mindestens immer am Ende jeder Studienperiode.

Auswertung: Als kontinuierliche Variable im FAS.

#### *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 Stoffwechselfparameter 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.

Erhebungszeitpunkte in der randomisierten, kontrollierten Studienperiode:

- Screening
- Woche 12

Anmerkung: Nach Studienperiode 1 wurden im weiteren Studienverlauf weitere Erhebungen durchgeführt, die in diesem Amendment nicht dargestellt werden.

Auswertung: Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline wurde für das FAS ausgewertet.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nur in Teilen nachvollziehbar.

Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, ob ein Manual für eine standardisierte Bewertung des Ausmaßes der körperlichen Merkmale anhand der Fotografien zur Verfügung stand.

### 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. Es 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.

### **C-SSRS**

Der Endpunkt „C-SSRS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ist ein standardisiertes semi-strukturiertes Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten.

Das Instrument existiert in verschiedenen Versionen (je nach Kontext und Population) und umfasst je nach Version unterschiedlich viele Items. Neben der interviewbasierten Anwendung kann das Instrument als elektronische Version (eC-SSRS) eingesetzt werden. Die eC-SSRS erfasst selbstberichtete C-SSRS-Daten anhand eines web-basierten Systems. Die eC-SSRS umfasst standardisierte Fragen und verwendet für die Befragung einen verzweigten logischen Algorithmus, der die vorhergehenden Antworten der Patientin bzw. des Patienten berücksichtigt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass bei allen Patientinnen und Patienten eine konsistente Durchführung der Beurteilung erfolgt und die Befragten jeweils richtige Folgefragen erhalten.

Aus den Studienunterlagen geht die exakt eingesetzte Version nicht hervor. Es wird angegeben, dass die eC-SSRS verwendet wurde. Die erste Erhebung zum C-SSRS (zum Screening) wurde vom Prüfpersonal durchgeführt.

In der Screeningperiode der Studie C2302 wurde die C-SSRS in der ersten Studienvisite eingesetzt. Dabei wurden Suizidgedanken und suizidales Verhalten bezogen auf das bisherige Leben sowie Suizidgedanken in den vergangenen sechs Monate und suizidales Verhalten in den vergangenen zwei Jahren erhoben. Bei allen weiteren Studienvisiten bezog sich die Befragung auf die Zeit zwischen der letzten und der aktuellen Studienvisite.

Beim Vorliegen von suizidalen Absichten sollte das ärztliche Prüfpersonal umgehend informiert werden. Für den Fall, dass das Item 4 oder Item 5 des Abschnitts „Suizidgedanken“ mit „Ja“ bewertet wurde oder „Ja“ für jegliches Item des Abschnitts „Suizidales Verhalten“, musste die Person an

ärztliches Fachpersonal für psychische Gesundheit überwiesen werden. Eine Entscheidung über einen eventuellen Studienabbruch sollte dann gemeinsam durch das ärztliche Studienpersonal und dem behandelnden Arzt / der behandelnden Ärztin getroffen werden.

Bewertet wurden die Kategorien jegliche Suizidalität (vollzogener Suizid), Suizidversuche, vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten für suizidale Handlungen, Suizidgedanken und selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht. Diese Kategorien wurden pro Interventionsarm als Häufigkeiten zusammengefasst. Die Anzahl an Personen, mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE), das sich auf eine suizidale Handlung bezieht, wurde zusätzlich berichtet.

Erhebungszeitpunkte:

- Screeningperiode: erste Visite
- Baseline
- Woche 2, 5, 8 und 12
- 30 Tage nach der letzten Studienmedikation,

Anmerkung: Nach Studienperiode 1 wurden im weiteren Studienverlauf regelmäßige Erhebungen durchgeführt, die in diesem Amendment nicht dargestellt werden.

Auswertung: Als Häufigkeitenverteilung im SAS.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, welche Version der C-SSRS eingesetzt wurde. Bewertet werden die Kategorien Suizidalität (vollzogener Suizid), Suizidversuche, vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten für suizidale Handlungen, Suizidgedanken, selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht sowie Personen mit einem SUE, das sich auf eine suizidale Handlung bezieht. Es bleibt unklar, welche Items des Fragebogens für die einzelnen Kategorien genutzt wurden.

#### Patientenrelevanz

Suizidgedanken und suizidales Verhalten stellen patientenrelevante Endpunkte der Kategorie „Morbidity“ dar.

#### Validität

Die C-SSRS ist ein standardisiertes Instrument zur Bewertung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Die C-SSRS wurde 2007 im Rahmen einer NIMH-geförderten (National Institute of Mental Health) Studie als Screening-Instrument für Jugendliche mit einem Suizidrisiko entwickelt. Das Instrument wurde weiterentwickelt und es stehen mittlerweile diverse Versionen für verschiedene Altersgruppen und Kontexte (z. B. für Screening, für Lebenszeit-Suizidalität) zur Verfügung. Die C-SSRS wird häufig in klinischen Studien eingesetzt, da die FDA (U. S. Food and Drug Administration) den pharmazeutischen Unternehmen zuletzt geraten hat, dieses Instrument zur Erfassung der Suizidalität in Studien mit Antidepressiva einzusetzen [5].

Die psychometrischen Eigenschaften des Instruments werden in den verfügbaren Quellen als adäquat beschrieben. Hinsichtlich der internen Konsistenz konnte in einer longitudinalen Kohortenstudie [5] mit 1.055 erwachsenen Psychiatrie-Patienten eine sehr hohe interne Konsistenz ( $\alpha = 0,95$ ) beobachtet werden. Die Interrater Reliabilität der C-SSRS variierte je nach Kategorie zwischen  $\kappa = 0,66$  und  $\kappa = 1$  in einer Studie mit erwachsenen Psychiatrie-Patienten (N = 88) [17]. Hinsichtlich der internen Struktur des Messinstruments ergab sich in der Studie von Madan et al.

(2015) [5] eine Zwei-Faktoren-Struktur (Faktor 1: Schwere der Suizidgedanken und suizidales Verhalten, Faktor 2: Intensität der Suizidgedanken im Sinne der Häufigkeit). Bezüglich der konvergenten Validität konnte in verschiedenen Untersuchungen eine hohe Korrelation mit der Beck's Lethality Scale ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,001$ ;  $N = 237$ ) und der Columbia Suicide History Form (Korrelationskoeffizienten: aktuelle Versuche 0,99, unterbrochene Versuche 0,92 und abgebrochene Versuche 0,94;  $N = 237$ ) gezeigt werden [11]. Zudem korrelierte die C-SSRS mit dem Patient Health Questionnaire-9 ( $r = 0,582$ ;  $N = 1.054$ ), mit der Beck Hopelessness Scale ( $r = 0,365$ ;  $N = 316$ ), mit der Beck Scale of Suicide Ideation ( $r = 0,477$ ;  $N = 318$ ) und der Suicide Cognition Scale ( $r = 0,449$ ;  $N = 318$ ) [5]. Darüber hinaus wurde die prädiktive Validität hinsichtlich der Klassifikation von suizidalem Verhalten innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung mittels einer ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) bei erwachsenen Psychiatrie-Patientinnen und -Patienten untersucht. Die C-SSRS erreichte anhand der Baseline-Messung eine AUC von 0,757 (Area Under the Curve der ROC-Kurve) für das 6-Monats-Follow-up [5]. Angaben zur Änderungssensitivität konnten nur in einer Interventionsstudie (24 Wochen Nachbeobachtungszeit) mit Jugendlichen identifiziert werden, in der hohe Übereinstimmungswerte im Verlauf zwischen C-SSRS und der Columbia Suicide History Form beobachtet wurden (Kappa-Werte je nach Kategorie zwischen 0,66 und 0,88) [11]. In der Studie C2302 wurde die C-SSRS im Verlauf in der elektronischen Version verwendet. Zur Interrater-Reliabilität wurde in einer Studie von Mundt et al. (2010) [6] die Übereinstimmung zwischen der selbst auszufüllenden elektronischen Version und der interviewgestützten Anwendung der Paper-Pencil Version (zwei unabhängige Bewertungen) bei 20 Personen (10 Patientinnen und Patienten aus der Psychiatrie und 10 gesunde Freiwillige) untersucht. Die Übereinstimmung zwischen der selbstberichteten Version und der interviewgestützten Anwendung des C-SSRS (Kappa-Werte überwiegend zwischen 0,80 und 1) waren vergleichbar hoch wie die Übereinstimmung zwischen den beiden unabhängigen Bewertungen anhand eines Interviews (Kappa-Werte überwiegend zwischen 0,80 und 1). Die Stichprobe mit 20 Personen war allerdings recht klein.

Informationen zu den psychometrischen Eigenschaften der C-SSRS liegen bei verschiedenen Populationen mit psychiatrischen (z. B. Epilepsie, Chorea Huntington) und neurologischen (z. B. Alkoholabhängigkeit, bipolare Störung) Erkrankungen vor [1]), allerdings nicht für CD.

#### *Bewertung*

Trotz fehlender Informationen für die Indikation des CD wird die C-SSRS als geeignet eingeschätzt, patientenrelevante Effekte in der Kategorie „Morbidity“ zu erfassen. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studienperiode herangezogen. Die Anzahl an Personen, mit einem SUE, welches sich auf eine suizidale Handlung bezieht, wird als Endpunkt der Sicherheit an dieser Stelle nicht separat berücksichtigt.

### 3.3.3 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 C2302 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 in der randomisierten kontrollierten Studienperiode:

- Baseline
- Woche 2, 5, 8 und 12
- 30 Tage nach der letzten Studienmedikation

Der CushingQoL sollte vor den beiden Fragebögen BDI-II und EQ-5D ausgefüllt werden sowie vor jeglicher Medikationseinnahme und Untersuchung.

Anmerkung: Nach der Studienperiode 1 wurden im weiteren Studienverlauf weitere Erhebungen durchgeführt, die in diesem Amendment nicht dargestellt werden.

Auswertung: Als kontinuierlich skalierte Variable im FAS.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der CushingQoL erfasst die krankheitsspezifische Lebensqualität und wird daher als patientenrelevant bewertet.

#### Validität

Der CushingQoL wurde als krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheits-spezifischen Lebensqualität in der Indikation CS von Webb et al. (2008) entwickelt [16]. 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 [7]. 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 [16]. Dabei zeigte sich eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs  $\alpha$ : 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 [16]. Eine weitere Untersuchung der Validität des CushingQoL basierte auf den Daten einer Interventionsstudie mit Pasireotid bei CD (N = 162) [7]. 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 [16]. Während die Ergebnisse einer konfirmatorischen Faktorenanalyse der Studie von Nelson et al. die 1-Faktor-Struktur des CushingQoL unterstützen [7], schlugen Tiemensma et al. (2016) eine 2-Subskalen-Struktur vor [14]. 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- 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. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Behandlungsgruppen legt der pU das Hedges' g vor.

### 3.3.4 Sicherheit

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte 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 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 ab dem ersten Tag der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation aufgetreten sind.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 22.1, 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 SUE (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) 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 im Studienprotokoll definiert:

- UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus
- UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufer(n)
- UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors
- UE im Zusammenhang mit QT-Verlängerung
- UE mit arrhythmogenem Potential

Erhebungszeitpunkte: Zu jeder Studienvisite bis 30 Tage nach der letzten Dosis (Follow-up-Periode).

Die Auswertung erfolgte im SAS.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte Ereignisse abbilden.

### 3.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in dem Amendment berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte bezogen auf die Placebo-kontrollierte Studienperiode der Studie C2302 findet sich in Tabelle 4. Weitere Erhebungen erfolgten während der unkontrollierten Behandlungsperiode sowie optionalen Extensionsperiode, die an dieser Stelle nicht abgebildet sind.

Tabelle 4: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie C2302 bezogen auf die Placebo-kontrollierte Periode

Studienvisite (Woche)	Screening	Placebo-kontrollierte Studienperiode					Post-Treatment-Follow-up
		Woche 1	Woche 2	Woche 5	Woche 8	Woche 12	
Todesfälle		x <sup>1)</sup>	x <sup>1)</sup>	x <sup>1)</sup>	x <sup>1)</sup>	x <sup>1)</sup>	x <sup>1)2)</sup>
mUFC <sup>3)</sup>	x <sup>4)</sup>	x	x	x	x	x	x <sup>2)</sup>
EQ-5D-VAS		x				x	x <sup>2)</sup>
BDI-II		x	x	x	x	x	x <sup>2)</sup>
C-SSRS	x <sup>4)</sup>	x	x	x	x	x	x <sup>2)</sup>
CushingQoL		x	x	x	x	x	x <sup>2)</sup>
Unerwünschte Ereignisse		x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Kontinuierliche Erhebung des Überlebensstatus.

<sup>2)</sup> Bei Patientinnen und Patienten, die die Behandlung während der randomisierten Studienperiode abgebrochen haben, wurden die Endpunkte zu Woche 1, 2, 5 und 12 im Post-Treatment-Follow-up (Ausnahme EQ-5D-VAS: nur Woche 1 und 12) sowie 30 Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>4)</sup> Der Endpunkt wurde in der Screeningphase bereits erhoben, da das Ergebnis der Messung einen Einfluss auf den Studienschluss hat (Ergebnis ist Teil der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie).

<sup>5)</sup> Laut Studienprotokoll wurden UE bei jeder Visite erhoben und wenn erforderlich.

Abkürzungen: BDI-II: Beck Depression Inventory-II; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; 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; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### 3.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studie C2302 (Placebo-kontrollierte Periode)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlerin/Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
Studie C2302	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Niedrig

<sup>1)</sup> Computergestützte Erstellung der Randomisierungsliste. Blockrandomisierung mit Blockgröße von 6.

<sup>2)</sup> Zuteilung anhand Interactive Response Technology.

<sup>3)</sup> Verblindung der Patientinnen und Patienten, des Prüfpersonals und des Sponsors bis zum Datenbankschluss der 48-wöchigen Studienkernphase. Die Studienmedikamente waren hinsichtlich Verabreichungsschema und Aussehen identisch. Die unabhängigen Endokrinologen, die die Dositration der Studienmedikation auf Basis der Laborwerte während der randomisierten kontrollierten Periode durchführten, hatten Zugang zu der Gruppenzuteilung.

Das Verzerrungspotential der randomisierten, Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Anzahl an Todesfällen	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
mUFC – Vollständige Response	Ja <sup>2)3)</sup>	Ja <sup>4)5)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
EQ-5D-VAS	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>4)6)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
BDI-II	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>4)7)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
C-SSRS	Ja <sup>2)</sup>	Unklar <sup>1)8)</sup>	Nein	Nein	Unklar
CushingQoL	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>4)7)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein <sup>9)</sup>	Niedrig

<sup>1)</sup> Auswertung im Safety Analysis Set. Bis auf eine Person im Osilodrostat-Arm wurden alle randomisierten Personen in der Analyse berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Verblindete Endpunkterhebung. Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen, die Hinweise auf die Gruppenzuteilung geben würden, wurden gegenüber den Patientinnen und Patienten sowie dem Prüfpersonal nicht offengelegt.

<sup>3)</sup> Bewertung der Response basierte auf einer zentralen Bewertung der Urinproben.

<sup>4)</sup> Auswertung im Full Analysis Set (= alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Gruppenzuteilung ausgewertet. Nur eine Person im Osilodrostat-Arm wurde nicht mit der Studienmedikation behandelt, d. h. dass 98 % der randomisierten Personen im Osilodrostat-Arm und 100 % im Placebo-Arm in der Analyse berücksichtigt wurden.

<sup>5)</sup> Der Anteil an fehlenden Werten ist gering. (Anteil der Personen in der Auswertung bezogen auf ITT-Population: 90 % im Osilodrostat-Arm und 96 % im Placebo-Arm)

<sup>6)</sup> Der Anteil an fehlenden Werten ist gering. (Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung bezogen auf ITT-Population: jeweils 92 % im Osilodrostat- und Placebo-Arm)

<sup>7)</sup> Der Anteil an fehlenden Werten ist gering. (Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung bezogen auf ITT-Population: 94 % im Osilodrostat-Arm und 96 % im Placebo-Arm)

<sup>8)</sup> Keine Informationen zu Rücklaufquoten und fehlenden Daten.

<sup>9)</sup> Vergleichbare Dauer der Behandlung und damit vergleichbarer Erfassungszeitraum der UE zwischen den Studienarmen.

Abkürzungen: BDI-II: Beck Depression Inventory-II; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; CushingQoL: Cushing's Disease Health-Related Quality of Life; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; ITT: Intention to Treat; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### 3.5 Ergebnisse der Studie C2302

Die nachfolgende Darstellung der Ergebnisse der Studie C2302 bezieht sich auf die 12-wöchige randomisierte, Placebo-kontrollierte Studienperiode.

*Tabelle 7: Allgemeine Angaben zu Studie C3202*

<b>Studie C2301</b>	<b>Osilodrostat<sup>1)</sup></b>	<b>Placebo<sup>2)</sup></b>
Randomisiert, n (%)	49 (100)	25 (100)
Eingeschlossen und behandelt, n (%)	48 (98)	25 (100)
Eingeschlossen und nicht behandelt, n (%)	1 (2)	0
Gründe für den Studienabbruch vor Behandlungsbeginn UE	1 (2)	0
<i>Studienperiode 1 (Woche 1 bis 12), n (%)</i>		
Laufende Behandlung in Studienperiode 1	0	0
Abbruch während Studienperiode 1	3 (6)	0
Gründe für den Studienabbruch in Studienperiode 1 UE	1 (2)	0
Patientenentscheidung	2 (4)	0

<sup>1)</sup> Alle Studienteilnehmenden, die initial in den Osilodrostat-Arm randomisiert wurden.

<sup>2)</sup> Alle Studienteilnehmenden, die initial in den Placebo-Arm randomisiert wurden und nach der randomisierten Studienperiode 1, in den folgenden Studienperioden Osilodrostat erhielten.

Abkürzungen: UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Eine Übersicht zum FAS und der Verteilung der Patientinnen und Patienten in die Randomisierungsstrata sowie zum SAS ist in Tabelle 8 abgebildet. Im vorliegenden Fall entspricht das FAS dem SAS.

*Tabelle 8: Analyse-Populationen*

<b>Studie C2302</b>	<b>Osilodrostat</b>	<b>Placebo</b>
Full Analysis Set (FAS) <sup>1)</sup>	48 (100)	25 (100)
Vorherige Strahlentherapie der Hypophyse	6 (12,5)	3 (12)
Keine vorherige Strahlentherapie der Hypophyse	42 (87,5)	22 (88)
Safety Analysis Set (SAS) <sup>2)</sup>	48 (100)	25 (100)

<sup>1)</sup> Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation (Osilodrostat oder Placebo) erhalten haben; die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Gruppenzuteilung ausgewertet.

<sup>2)</sup> Alle Patientinnen und Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation (Osilodrostat oder Placebo) erhalten haben; die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der erhaltenen Studienmedikation ausgewertet.

Bei den vorliegenden Analysen der Endpunkte handelt es sich um unstratifizierte Analysen. Sie beziehen sich auf den Datenschnitt des CSR (25.02.2020).

Tabelle 9: Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie C2302 zu Baseline

<b>Merkmal</b>	<b>Osilodrostat N = 48<sup>1)</sup></b>	<b>Placebo N = 25<sup>1)</sup></b>
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	42,3 (13,82) 41,0 (21,0; 67,0)	38,9 (12,33) 37,0 (19,0; 63,0)
<i>Altersgruppe</i> 18 bis < 65 Jahre 65 bis ≤ 75 Jahre	46 (95,8) 2 (4,2)	25 (100) 0
<i>Geschlecht, n (%)</i> weiblich männlich	43 (89,6) 5 (10,4)	18 (72,0) 7 (28,0)
<i>Region</i>	k. A.	k. A.
<i>Abstammung, n (%)</i> kaukasisch/weiß schwarz oder afroamerikanisch asiatisch andere oder unbekannt	34 (70,8) 2 (4,2) 9 (18,8) 3 (6,3)	15 (60,0) 0 8 (32,0) 2 (8,0)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> MW (SD) Median (min; max)	29,9 (6,31) 29,1 (18,4; 50,0)	30,0 (6,25) 29,0 (20,2; 47,5)
<i>Zeit seit Diagnose (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	70,7 (55,94) 69,9 (6,0; 257,7)	73,9 (52,51) 65,0 (11,2; 215,9)
<i>Klassifikation des Adenoms zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)</i> Mikroadenom (< 10 mm) Makroadenom (≥ 10 mm) Fehlende Klassifikation	30 (62,5) 17 (35,4) 1 (2,1)	20 (80,0) 4 (16,0) 1 (4,0)
<i>Krankheitsstatus, n (%)</i> De novo Persistierend/Wiederkehrend	3 (6,3) 45 (93,8)	0 25 (100,0)
<i>Vorangegangene Operation, n (%)</i> Ja Nein	41 (85,4) 7 (14,6)	23 (92,0) 2 (8,0)
<i>Vorangegangene Bestrahlung der Hypophyse, n (%)</i> Ja Nein	6 (12,5) 42 (87,5)	3 (16,7) 22 (88,0)
<i>Vorherige medikamentöse Therapien des CS, n (%)</i> Jegliche Ketoconazol Somatostatin und Analoga (Pasireotid, Lanretid) Cabergolin Metyrapon Levoketoconazol Hydrocortison Metformin-Hydrochlorid Mitotan Mifepriston Progesteron-Östrogen-Kombination Aminoglutethimid Somatropin Testosteron	26 (54,2) 21 (43,8) 14 (29,2) 9 (18,8) 2 (4,2) 2 (4,2) 1 (2,1) 1 (2,1) 1 (2,1) 1 (2,1) 1 (2,1) 1 (2,1) 0 0 0	19 (76,0) 12 (48,0) 3 (12,0) 2 (8,0) 2 (8,0) 1 (4,0) 1 (4,0) 0 0 0 0 0 1 (4,0) 1 (4,0) 1 (4,0)

<b>Merkmal</b>	<b>Osilodrostat N = 48<sup>1)</sup></b>	<b>Placebo N = 25<sup>1)</sup></b>
<i>Baseline-mUFC (nmol/24h)</i>		
MW (SD)	421,4 (291,25)	451,5 (535,09)
Median (min; max)	342,2 (90,1; 1.720,0)	297,6 (21,4; 2.607,3)
<i>Krankengeschichte und Co-Morbiditäten</i>		
Endokrine Erkrankungen	21 (43,8)	13 (52,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	17 (35,4)	7 (28,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (31,3)	3 (12,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40 (83,3)	19 (76,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenerkrankungen	27 (56,3)	14 (56,0)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (35,4)	4 (16,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	17 (35,4)	7 (28,0)
Gefäßerkrankungen	33 (68,8)	14 (56,0)

<sup>1)</sup> Full Analysis Set.

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

## Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 10: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Placebo-kontrollierten Periode

<b>Studie C2302 Studienperiode 1: Placebo-kontrollierte Periode</b>	<b>Osilodrostat N = 48<sup>1)</sup></b>	<b>Placebo N = 25<sup>1)</sup></b>
<i>Dauer der Behandlung (Wochen)</i>		
MW (SD)	11,6 (1,82)	12,2 (0,41)
Median (min; max)	12,0 (2,0; 13,0)	12,0 (11,7; 13,7)
<i>Durchschnittliche Dosis der Studienmedikation (mg/Tag)</i>		
MW (SD)	7,5 (4,22)	9,1 (3,52)
Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	6,9 (4,0; 10,7)	9,3 (6,2; 12,2)
<i>Höchste erhaltene Dosis, n (%)</i>		
4 mg/Tag	13 (27,1)	3 (12,0)
10 mg/Tag	18 (37,5)	6 (24,0)
20 mg/Tag	12 (25,0)	13 (52,0)
40 mg/Tag	5 (10,4)	3 (12,0)
<i>Dosis mit längster Behandlungsdauer, n (%)</i>		
2 mg/Tag	3 (6,3)	0
4 mg/Tag	26 (54,2)	15 (60,0)
> 4 mg/Tag und < 10 mg/Tag	1 (2,1)	0
10 mg/Tag	11 (22,9)	4 (16,0)
20 mg/Tag	7 (14,6)	6 (24,0)
<i>Dosisreduktion und/oder Unterbrechung Medikamentengabe, n (%)</i>		
keine	22 (45,8)	14 (56,0)
1	9 (18,8)	8 (32,0)
2	5 (10,4)	2 (8,0)
> 2	12 (25,0)	1 (4,0)
<i>Unterbrechungen der Medikamentengabe, n (%)</i>		
keine	29 (60,4)	19 (76,0)
1	8 (16,7)	5 (20,0)
2	6 (12,5)	0
> 2	5 (10,4)	1 (4,0)

<b>Studie C2302</b> <b>Studienperiode 1: Placebo-kontrollierte Periode</b>	<b>Osilodrostat</b> <b>N = 48<sup>1)</sup></b>	<b>Placebo</b> <b>N = 25<sup>1)</sup></b>
<i>Gründe für Unterbrechung der Medikamentengabe, n (%)</i>		
UE	12 (25,0)	4 (16,0)
Dosierungsfehler	4 (8,3)	0
Entscheidung des unabhängigen Endokrinologen	4 (8,3)	0
Ärztliche Entscheidung	2 (4,2)	0
Patientenentscheidung	1 (2,1)	0
Technische Probleme	0	2 (8,0)
<i>Dauer der Unterbrechung der Medikamentengabe (Tage)</i>		
MW (SD)	18,2 (11,67)	5,3 (4,50)
Median (min; max)	20,0 (1,0; 38,0)	5,0 (1,0; 13,0)
<i>Dosisreduktionen, n (%)</i>		
keine	27 (56,3)	18 (72,0)
1	13 (27,1)	6 (24,0)
2	1 (2,1)	1 (4,0)
> 2	7 (14,6)	0
<i>Gründe für Dosisreduktion, n (%)</i>		
UE	4 (8,3)	1 (4,0)
Gemäß Protokoll	1 (2,1)	0
Dosierungsfehler	6 (12,5)	1 (4,0)
Entscheidung des unabhängigen Endokrinologen	15 (31,3)	4 (16,0)
Technische Probleme	0	1 (4,0)
<i>Dauerhafter Abbruch der Studienmedikation, n (%)</i>		
Aufgrund UE	3 (6,3)	0
Aufgrund Patientenentscheidung	1 (2,1)	0
	2 (4,2)	0

<sup>1)</sup> Safety Analysis Set.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschte Ereignisse.

## Begleitmedikation

Tabelle 11: Begleittherapien mit einer Häufigkeit  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

<b>Studie C2301</b> <b>Begleittherapien, ATC-Klasse</b>	<b>Osilodrostat</b> <b>N = 48<sup>1)</sup></b>	<b>Placebo</b> <b>N = 25<sup>1)</sup></b>
Personen mit mindestens einer Begleitmedikation, n (%)	37 (77,1)	15 (60,0)
Anilide	6 (12,5)	3 (12,0)
Antibiotika	3 (6,3)	3 (12,0)
Antiinfektiva zur Akne-Behandlung	0	3 (12,0)
Beta-Blocker	5 (10,4)	1 (4,0)
Corticosteroide, mittelstark wirksam (Gruppe II)	5 (10,4)	0
Corticosteroide, rein	6 (12,5)	1 (4,0)
Glucocorticoide	5 (10,4)	2 (8,0)
Andere Mittel zur oralen Lokalbehandlung	5 (10,4)	2 (8,0)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	1 (2,1)	3 (12,0)
Andere Mittel zur Behandlung der Augen	5 (10,4)	1 (4,0)

<sup>1)</sup> Safety Analysis Set.

### 3.5.1 Mortalität

Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

### 3.5.2 Morbidität

#### mUFC

Die Ergebnisse der mUFC-Responder-Analyse der 12-wöchigen Placebo-kontrollierten Studienperiode sind nachfolgend ergänzend abgebildet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Osilodrostat.

Tabelle 12: Ergebnisse zur mUFC-Response in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

Studie C2302 Vollständige Response zu Woche 12 <sup>1)</sup>	Osilodrostat N = 48 <sup>2)</sup>	Placebo N = 25 <sup>2)</sup>	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>
Personen mit vollständiger Response, n (%)	37 (77,1)	2 (8,0)	9,64 [2,53; 36,73]; < 0,0001

<sup>1)</sup> Vollständige Response zu Woche 12 ist definiert als mUFC  $\leq$  ULN (bestimmt im Zentrallabor). Ein Studienabbruch während der randomisierten Periode und fehlende mUFC-Werte für Woche 12 wurden als Non-Response gewertet. Dosisreduktionen oder vorübergehende Unterbrechungen der Medikamentengabe aus Gründen der Sicherheit führten nicht zu einer Kategorisierung als Nonresponse.

<sup>2)</sup> Full Analysis Set.

<sup>3)</sup> Das RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt; das KI wurde mit der Waldmethode geschätzt und der p-Wert mit Fisher Exact berechnet.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mUFC: mittleres freies Cortisol im Urin; RR: Relatives Risiko; ULN: obere Grenze des Normalbereichs.

#### EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse zur EQ-5D-VAS in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

Studie C2302 EQ-5D-VAS <sup>1)</sup>	Osilodrostat N = 48 <sup>2)</sup>	Placebo N = 25 <sup>2)</sup>
<i>Baseline</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 48 70,3 (17,3)	n = 23 76,7 (17,9)
<i>Woche 12</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 45 71,0 (18,5)	n = 23 76,4 (16,7)
Veränderung zu Baseline		
MW (SD)	0,5 (13,6)	-0,3 (10,5)
LS mean [95%-KI] <sup>3)</sup>	-0,84 [-4,61; 2,93]	0,83 [-4,54; 6,20]
Adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] <sup>3)</sup>	-1,67 [-8,26; 4,92]	

<sup>1)</sup> Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.

<sup>2)</sup> Full Analysis Set.

<sup>3)</sup> Lineares gemischtes Modell (Change from baseline = Baseline value + randomized treatment + error).

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

**BDI-II**

Tabelle 14: Ergebnisse zum BDI-II in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

Studie C2302 BDI-II <sup>1)</sup>	Osilodrostat N = 48 <sup>2)</sup>	Placebo N = 25 <sup>2)</sup>
<i>Baseline</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 48 12,2 (10,2)	n = 25 8,4 (7,8)
<i>Woche 12</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 46 10,3 (8,5)	n = 24 4,7 (6,1)
Veränderung zu Baseline		
MW (SD)	-1,4 (8,0)	-3,9 (5,4)
LS mean [95%-KI] <sup>3)</sup>	-1,10 [-2,68; 0,49]	-4,74 [-6,94; -2,54]
Adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] <sup>3)</sup>	3,64 [0,92; 6,37]	

<sup>1)</sup> Skala von 0 bis 63; höhere Werte geben eine stärkere Depression an.

<sup>2)</sup> Full Analysis Set.

<sup>3)</sup> Lineares gemischtes Modell (Change from baseline = Baseline value + randomized treatment + Week + randomized treatment \* Week + error).

Abkürzungen: BDI-II: Beck Depression Inventory-II; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Anhand des linearen gemischten Modells zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im BDI-II zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Intervention. Der  $p_U$  gibt das Hedges'  $g$  für die BDI-Ergebnisse mit 0,34 an (95%-KI: [-0,16; 0,84];  $p = 0,1771$ ). Zu beachten ist, dass sich das Hedges'  $g$  nicht auf die Auswertung im linearen gemischten Modell bezieht, sondern auf die deskriptiven Mittelwerte der Veränderung zu Baseline. Gemäß Amendment des Modul 4 wurde das Hedges'  $g$  als Differenz der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 12 geteilt durch die gepoolte Standardabweichung berechnet. Das Konfidenzintervall (KI) basiert auf einer Standardnormalverteilung.

**C-SSRS**

Gemäß der C-SSRS traten Ereignisse hinsichtlich Suizidgedanken und suizidalem Verhalten nur im Osilodrostat-Arm auf (Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse zum C-SSRS in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

Studie C2302 C-SSRS	Osilodrostat N = 48 <sup>1)</sup> n (%)	Placebo N = 25 <sup>1)</sup> n (%)
Suizidalität (vollzogener Suizid)	0	0
Suizidversuche	0	0
Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten für suizidale Handlungen	1 (2,1)	0
Suizidgedanken	4 (8,3) <sup>2)</sup>	0
Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht	1 (2,1)	0

<sup>1)</sup> Safety Analysis Set.

<sup>2)</sup> Studienteilnehmende mit Suizidgedanken haben das Item „Wunsch, tot zu sein“ mit „Ja“ bewertet.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale.

### 3.5.3 Lebensqualität

#### CushingQoL

Im CushingQoL (Gesamtscore) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Für die Subskalen liegen nur deskriptive Auswertungen anhand von Mittelwerten ohne Angaben zur Mittelwertdifferenz vor.

Tabelle 16: Ergebnisse zum CushingQoL in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

Studie C2302 CushingQoL <sup>1)</sup>	Osilodrostat N = 48 <sup>2)</sup>	Placebo N = 25 <sup>2)</sup>
<b>Gesamtscore</b>		
<i>Baseline</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 48 49,1 (19,6)	n = 25 56,9 (19,0)
<i>Woche 12</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 46 56,1 (22,1)	n = 24 65,6 (17,6)
Veränderung zu Baseline		
MW (SD)	6,2 (14,9)	8,6 (12,1)
LS mean [95%-KI] <sup>3)</sup>	5,65 [2,18; 9,13] <sup>4)</sup>	9,42 [4,59; 14,25] <sup>4)</sup>
Adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] <sup>3)</sup>	-3,77 [-9,75; 2,21] <sup>4)</sup>	
<b>Subskala „Psychosocial Issues“</b>		
<i>Baseline</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 48 49,9 (20,3)	n = 25 56,7 (21,1)
<i>Woche 12</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 46 56,8 (23,3)	n = 24 66,4 (19,5)
Veränderung zu Baseline		
MW (SD)	6,1 (17,2)	9,6 (13,6)
LS mean [95%-KI] <sup>3)</sup>	k. A.	k. A.
Adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] <sup>3)</sup>	k. A.	
<b>Subskala „Physical Problems“</b>		
<i>Baseline</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 48 46,9 (22,3)	n = 25 57,7 (21,9)
<i>Woche 12</i> Aktueller Wert, MW (SD)	n = 46 54,0 (23,4)	n = 24 63,2 (18,2)
Veränderung zu Baseline		
MW (SD)	6,3 (13,3)	5,6 (13,4)
LS mean [95%-KI] <sup>3)</sup>	k. A.	k. A.
Adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] <sup>3)</sup>	k. A.	

<sup>1)</sup> Skala 0 bis 100; höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität.

<sup>2)</sup> Full Analysis Set.

<sup>3)</sup> Lineares gemischtes Modell (Change from baseline = Baseline value + randomized treatment + Week + randomized treatment \* Week + error).

<sup>4)</sup> Es wird davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse des linearen gemischten Modells zum CushingQoL auf den Gesamtscore beziehen. Es liegt nur für eine Skala eine Auswertung anhand des linearen gemischten Modells vor. Angaben zur Spezifikation dieser Skala, die über „CushingQoL-Score“ hinausgehen, wurden nicht identifiziert.

Abkürzungen: CushingQoL: Cushing's Disease Health-Related Quality of Life; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### 3.5.4 Sicherheit

Die UE-Auswertungen der randomisierten, Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302 berücksichtigen UE, die ab dem ersten Tag der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis aufgetreten sind. Konkrete Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht vor. In beiden Studienarmen betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation bezogen auf die randomisierte, kontrollierte Periode 12 Wochen und ist damit vergleichbar.

Eine Zusammenfassung der UE für die Placebo-kontrollierte Periode der Studie 2302 ist nachfolgend dargestellt. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 17: Zusammenfassung der UE in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

Studie C2302 Personen mit $\geq 1$ Ereignis	Osilodrostat N = 48 <sup>1)</sup> n (%)	Placebo N = 25 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
UE	46 (95,8)	23 (92,0)	-
UE des CTCAE Grades $\geq 3$	10 (20,8)	5 (20,0)	1,04 [0,40; 2,72]; 1,000
SUE	2 (4,2)	1 (4,0)	1,04 [0,10; 10,94]; 1,000
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (2,1)	0	1,59 [0,07; 37,71]; 0,544

<sup>1)</sup> Safety Analysis Set.

<sup>2)</sup> Das RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt; falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. KI wurden mit der Waldmethode geschätzt und der p-Wert mit Fisher Exact berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Bezogen auf UE jeglichen Schweregrades wurden basierend auf dem Exakten Fisher-Test für einige Systemorganklassen und Preferred Terms statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Osilodrostat beobachtet (Tabelle 18). Bezogen auf UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 19).

Tabelle 18: UE mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % in einem Studienarm in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

Studie C2302 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Osilodrostat N = 48 <sup>1)</sup> n (%)	Placebo N = 25 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>10 (20,8)</b>	<b>3 (12,0)</b>	<b>1,74 [0,52; 5,74]; 0,522</b>
Tachykardie	7 (14,6)	0	n. b.
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<b>8 (16,7)</b>	<b>0</b>	<b>9,02 [0,54; 150,16]; 0,044</b>
Nebenniereninsuffizienz	7 (14,6)	0	7,96 [0,47; 133,92]; 0,045
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>26 (54,2)</b>	<b>5 (20,0)</b>	<b>2,71 [1,19; 6,19]; 0,006</b>
Nausea	15 (31,3)	3 (12,0)	2,60 [0,83; 8,15] 0,090
Diarrhoe	10 (20,8)	0	11,14 [0,68; 182,67] 0,012
Erbrechen	5 (10,4)	0	5,84 [0,34; 101,48] 0,089

<b>Studie C2302 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Osilodrostat N = 48<sup>1)</sup> n (%)</b>	<b>Placebo N = 25<sup>1)</sup> n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>2)</sup></b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>15 (31,3)</b>	<b>5 (20,0)</b>	<b>1,56 [0,64; 3,80] 0,410</b>
Fatigue	12 (25,0)	4 (16,0)	1,56 [0,56; 4,35] 0,553
Asthenie	11 (22,9)	0	12,20 [0,75; 198,93] 0,006
Periphere Ödeme	5 (10,4)	0	5,84 [0,34; 101,48] 0,089
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>17 (35,4)</b>	<b>5 (20,0)</b>	<b>1,77 [0,74; 4,24]; 0,193</b>
Infektion der oberen Atemwege	5 (10,4)	0	5,84 [0,34; 101,48] 0,089
<b>Untersuchungen</b>	<b>12 (25,0)</b>	<b>5 (20,0)</b>	<b>1,25 [0,50; 3,15]; 0,774</b>
Erhöhter Testosteronspiegel im Blut	5 (10,4)	0	5,84 [0,34; 101,48]; 0,089
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>23 (47,9)</b>	<b>6 (24,0)</b>	<b>2,00 [0,94; 4,26]; 0,077</b>
Verringerter Appetit	18 (37,5)	4 (16,0)	2,34 [0,89; 6,18] 0,066
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>24 (50,0)</b>	<b>5 (20,0)</b>	<b>2,50 [1,09; 5,75]; 0,022</b>
Arthralgie	17 (35,4)	2 (8,0)	4,43 [1,11; 17,65] 0,012
Myalgie	11 (22,9)	1 (4,0)	5,73 [0,78; 41,88] 0,048
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>12 (25,0)</b>	<b>8 (32,0)</b>	<b>0,78 [0,37; 1,66]; 0,585</b>
Kopfschmerzen	7 (14,6)	6 (24,0)	0,61 [0,23; 1,61] 0,347
Schwindel	9 (18,8)	4 (16,0)	1,17 [0,40; 3,43] 1,000
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>16 (33,3)</b>	<b>3 (12,0)</b>	<b>2,78 [0,89; 8,64]; 0,055</b>
Pruritus	6 (12,5)	0	n. b.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>15 (31,3)</b>	<b>7 (28,0)</b>	<b>1,12 [0,52; 2,38]; 1,000</b>
Bluthochdruck	8 (16,7)	7 (28,0)	0,60 [0,24; 1,45] 0,360
Hypotonie	5 (10,4)	0	5,84 [0,34; 101,48] 0,089

<sup>1)</sup> Safety Analysis Set.

<sup>2)</sup> Das RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt; falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. KI wurden mit der Waldmethode geschätzt und der p-Wert mit Fisher Exact berechnet.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 19: UE des CTCAE-Grades  $\geq 3$  mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in einem Studienarm in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

Studie C2302 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Osilodrostat N = 48 <sup>1)</sup> n (%)	Placebo N = 25 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>3 (6,3)</b>	<b>0</b>	<b>3,71 [0,20; 69,20]; 0,292</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>4 (8,3)</b>	<b>4 (16,0)</b>	<b>0,52 [0,14; 1,91]; 0,433</b>
Bluthochdruck	4 (8,3)	4 (16,0)	0,52 [0,14; 1,91]; 0,433

<sup>1)</sup> Safety Analysis Set.

<sup>2)</sup> Das RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt; falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. KI wurden mit der Waldmethode geschätzt und der p-Wert mit Fisher Exact berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Terms

Während der 12-wöchigen Placebo-kontrollierten Periode trat bei jeweils einer Person im Osilodrostat-Arm eine schwerwiegende erosive Duodenitis und ein schwerwiegendes Dengue-Fieber auf. Im Placebo-Arm wurde bei einer Person ein SUE berichtet (Pneumonie). Weitere SUE sind in der Placebo-kontrollierten Studienperiode nicht aufgetreten.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus jeglichen Schweregrades wurde ein statistisch signifikanter Nachteil von Osilodrostat berichtet (Tabelle 20). Für andere UE von besonderem Interesse zeigte sich kein Unterschied bzw. es sind keine Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 20: UE von besonderem Interesse in der Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302

Studie C2302 Personen mit $\geq 1$ Ereignis	Osilodrostat N = 48 <sup>1)</sup> n (%)	Placebo N = 25 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
<b>UE im Zusammenhang mit ...</b>			
Hypocortisolismus Alle Grade CTCAE-Grad $\geq 3$	7 (14,6) 0	0 0	7,96 [0,47; 133,92]; 0,045 -
Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufer(n) Alle Grade CTCAE-Grad $\geq 3$	21 (43,8) 5 (10,4)	9 (36,0) 4 (16,0)	1,22 [0,66; 2,24]; 0,619 n. b.
Vergrößerung des Hypophysentumors	0	0	-
QT-Verlängerung / arrhythmogenem Potential	0	0	-

<sup>1)</sup> Safety Analysis Set.

<sup>2)</sup> Das RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt; falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. KI wurden mit der Waldmethode geschätzt und der p-Wert mit Fisher Exact berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

## 4 Fazit

Osilodrostat ist zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom zugelassen. Die Bewertung im vorliegenden Amendment bezieht sich auf die Studie C2302, die mit der Stellungnahme des pU nachgereicht wurde.

### 4.1 Anmerkungen zur Studie C2302

Die Studie C2302 ist eine multizentrische Phase-III-Studie bestehend aus einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Periode, einer nachfolgenden 36-wöchigen offenen, unkontrollierten Behandlungsperiode und einer optionalen Extensionsperiode zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat bei CD. Für die Nutzenbewertung werden die Daten der randomisiert kontrollierten Studienperiode der Studie C2302 herangezogen.

In der Studie C2302 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit persistierendem bzw. wiederauftretendem CD untersucht. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren im Wesentlichen mit den Kriterien der Studie C2301 vergleichbar. Eine Ausnahme stellt das Einschlusskriterium hinsichtlich des mUFC dar. Während in Studie C2301 ein Schwellenwert von  $> 1,5 \times \text{ULN}$  für den Einschluss definiert war, wurden in Studie C2302 bereits Patientinnen und Patienten mit  $\text{mUFC} > 1,3 \times \text{ULN}$  und damit Personen mit weniger schwerem CS eingeschlossen. Dieses Einschlusskriterium spiegelt sich in geringeren mUFC-Baseline-Werten der Patientinnen und Patienten in Studie C2302 im Vergleich zur Studienpopulation der Studie C2301 wider.

In der Studie C2302 wurden im Wesentlichen die gleichen Endpunkte wie in der Studie C2301 untersucht. Als primärer Endpunkt der Studie C2302 war die vollständige Response zu Woche 12 definiert worden. Weitere Endpunkte waren u. a. kardiovaskuläre Stoffwechselfparameter, klinische Anzeichen bzw. körperliche Merkmale, weitere aus dem mUFC abgeleitete Endpunkte sowie das Auftreten von UE. Patientenberichtete Endpunkte wurden mit der EQ-5D-VAS, dem BDI-II und dem CushingQoL sowie zusätzlich mit der C-SSRS, einem Instrument zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, erhoben.

In der Studie C2302 wurden 74 Patientinnen und Patienten randomisiert zur Behandlung mit Osilodrostat (N = 49) oder Placebo (N = 25) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Strahlentherapie der Hypophyse, wobei nur 12 % der Untersuchten (n = 6 im Osilodrostat-Arm bzw. n = 3 im Placebo-Arm) eine vorherige Strahlentherapie erhalten hatten. Es liegen nur für den Endpunkt mUFC-Response stratifizierte Analysen für die Schätzung des Odds Ratios vor. Da es sich um einen Vergleich mit stratifizierter Randomisierung handelt, wäre die Durchführung von Analysen unter Berücksichtigung der Stratifizierungsvariable adäquat.

Die Behandlung mit Osilodrostat basierte auf einer patientenindividuellen Dosistitration. In der Kontrollgruppe wurde mit Placebo ebenfalls eine patientenindividuelle Dosistitration durchgeführt. Die Dosis von 2 mg bid wurde in definierten Schritten erhöht, bis ein mUFC-Wert  $\leq \text{ULN}$  erreicht war. Als Maximaldosis war für die randomisiert-kontrollierte Periode 20 mg bid Osilodrostat definiert. Erst in der unkontrollierten Behandlungsperiode war eine Dosiserhöhung auf maximal 30 mg bid erlaubt. Damit wurde in der randomisiert-kontrollierten Periode nicht die in der Fachinformation empfohlene Höchstdosis von 30 mg bid untersucht. Die Fachinformation empfiehlt zudem für asiatische Patientinnen und Patienten eine Startdosis von 1 mg bid Osilodrostat. Zwar war in der Studie eine Dosisreduktion auf  $< 2 \text{ mg bid}$  während der Behandlung möglich, jedoch war für die

asiatische Studienpopulation, deren Anteil bei 19 bzw. 32 % in den Behandlungsarmen lag, per Protokoll keine geringere Startdosis vorgesehen.

Eine Person im Osilodrostat-Arm erhielt aufgrund eines SUE keine Studienmedikation und wurde in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Die Behandlungsdauer bei den behandelten Patientinnen und Patienten lag im Median bei 12 Wochen. Die durchschnittliche Dosis der Studienmedikation betrug im Median 7 mg/Tag im Osilodrostat-Arm und 9 mg/Tag im Placebo-Arm, wobei die höchst erhaltene Dosis bei 90 % der Untersuchten bei  $\leq 20$  mg/Tag (also  $\leq 10$  mg bid) lag. Während der randomisiert-kontrollierten Studienperiode haben 3 Personen (6 %) im Osilodrostat-Arm und keine Person im Placebo-Arm die Studienmedikation dauerhaft abgebrochen. Bei 40 % der Patientinnen und Patienten im Osilodrostat-Arm und 24 % im Placebo-Arm wurde die Medikamentengabe mindestens einmal unterbrochen. Der häufigste Grund hierfür war das Auftreten von UE. Dosisreduktionen wurden bei 44 % der mit Osilodrostat behandelten Personen und bei 28 % der Personen im Placebo-Arm vorgenommen, wobei die Entscheidung der/des unabhängigen Endokrinologin/Endokrinologen als häufigster Grund für eine Dosisreduktion angegeben wurde.

Für dieses Amendment der Nutzenbewertung wurden neben der Anzahl an Todesfällen und den Ergebnissen zu UE die Endpunkte EQ-5D-VAS, BDI-II, C-SSRS und CushingQoL herangezogen. Ergebnisse zur mUFC-Response wurden ergänzend dargestellt.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-VAS, BDI-II und CushingQoL wurden für das Amendment die Auswertungen im linearen gemischten Modell berücksichtigt, während sich der pU im Amendment des Modul 4 ausschließlich auf deskriptive Auswertungen bezog. Im Studienprotokoll wurden Auswertungen der EQ-5D-VAS, des BDI-II und des CushingQoL anhand eines linearen gemischten Modells zur Bewertung des Behandlungseffektes über die Zeit definiert, während im SAP dagegen nur deskriptive Auswertungen für diese Endpunkte beschrieben wurden. Zudem findet sich im SAP der Hinweis, dass in der für die Studiauswertung relevanten finalen SAP-Version die Auswertungen anhand longitudinaler Modelle gelöscht wurden. Im CSR wurden wiederum die Ergebnisse der Effektschätzungen basierend auf dem gemischten Modell berichtet. Die Gründe für die Diskrepanzen zwischen Studienprotokoll bzw. -bericht und dem SAP sind nicht nachvollziehbar.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird bezogen auf die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studienperiode als niedrig eingeschätzt.

## 4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Osilodrostat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der 12-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten-Periode der Studie C2302

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Osilodrostat N = 48 <sup>1)</sup>	Placebo N = 25 <sup>1)</sup>	
<b>Mortalität</b>			
Todesfälle, n	0	0	-
<b>Morbidität</b>			
<i>EQ-5D-VAS<sup>2)</sup> – Veränderung zu Baseline</i>			
LS mean [95%-KI] <sup>3)</sup>	-0,84 [-4,61; 2,93]	0,83 [-4,54; 6,20]	↔
Adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] <sup>3)</sup>	-1,67 [-8,26; 4,92]		
<i>BDI-II<sup>4)</sup> – Veränderung zu Baseline</i>			
LS mean [95%-KI] <sup>5)</sup>	-1,10 [-2,68; 0,49]	-4,74 [-6,94; -2,54]	↓↓
Adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] <sup>5)</sup>	3,64 [0,92; 6,37]		
<b>C-SSRS</b>			
Suizidalität (vollzogener Suizid), n (%)	0	0	-
Suizidversuche, n (%)	0	0	-
Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten für suizidale Handlungen, n (%)	1 (2,1)	0	-
Suizidgedanken, n (%)	4 (8,3)	0	-
Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht, n (%)	1 (2,1)	0	-
<b>Lebensqualität</b>			
<i>CushingQoL<sup>6)</sup> Gesamtscore – Veränderung zu Baseline</i>			
LS mean [95%-KI] <sup>5)</sup>	5,65 [2,18; 9,13]	9,42 [4,59; 14,25]	↔
Adjustierte Mittelwertdifferenz [95%-KI] <sup>5)</sup>	-3,77 [-9,75; 2,21]		
<i>CushingQoL<sup>6)</sup> Subskala „Psychosocial Issues“ – Veränderung zu Baseline<sup>7)</sup></i>			
MW (SD)	6,1 (17,2)	9,6 (13,6)	-
<i>CushingQoL<sup>6)</sup> Subskala „Physical Problems“ – Veränderung zu Baseline<sup>7)</sup></i>			
MW (SD)	6,3 (13,3)	5,6 (13,4)	-

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Osilodrostat N = 48 <sup>1)</sup>	Placebo N = 25 <sup>1)</sup>	
<b>Sicherheit</b>			
UE des CTCAE-Grades $\geq 3$ , n (%)	10 (20,8)	5 (20,0)	↔
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	1,04 [0,40; 2,72]; 1,000		
SUE, n (%)	2 (4,2)	1 (4,0)	↔
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	1,04 [0,10; 10,94]; 1,000		
UE, das zum Therapieabbruch führte, n (%)	1 (2,1)	0	↔
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	1,59 [0,07; 37,71]; 0,544		
UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus, n (%)	7 (14,6)	0	↓↓
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	7,96 [0,47; 133,92]; 0,045		
UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufer(n), n (%)	21 (43,8)	9 (36,0)	↔
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>8)</sup>	1,22 [0,66; 2,24]; 0,619		
UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors, n (%)	0	0	-
UE im Zusammenhang mit QT-Verlängerung / UE mit arrhythmogenem Potential, n (%)	0	0	-

<sup>1)</sup> Full Analysis Set bzw. Safety Analysis Set.

<sup>2)</sup> Skala der EQ-5D-VAS von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.

<sup>3)</sup> Lineares gemischtes Modell (Change from baseline = Baseline value + randomized treatment + error)

<sup>4)</sup> Skala des BDI-II von 0 bis 63; höhere Werte geben eine stärkere Depression an.

<sup>5)</sup> Lineares gemischtes Modell (Change from baseline = Baseline value + randomized treatment + Week + randomized treatment \* Week + error).

<sup>6)</sup> Skala 0 bis 100; höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität.

<sup>7)</sup> Es liegen für die Subskalen keine Auswertungen im linearen gemischten Modell vor.

<sup>8)</sup> Das Relative Risiko wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. KI wurden mit der Waldmethode geschätzt und der p-Wert mit Fisher Exact berechnet.

Abkürzungen: BDI-II: Beck Depression Inventory-II; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; 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; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. **Columbia Lighthouse Project.** The Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) [online]. Columbia (USA): New York State Psychiatric Institute 2019. [Zugriff: 02.12.2020]. URL: <https://cssrs.columbia.edu/the-columbia-scale-c-ssrs/evidence/>.
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. **Madan A, Frueh BC, Allen JG, Ellis TE, Rufino KA, Oldham JM, et al.** Psychometric Reevaluation of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Findings From a Prospective, Inpatient Cohort of Severely Mentally Ill Adults. *J Clin Psychiatry* 2016;77(7):e867-873.
6. **Mundt JC, Greist JH, Gelenberg AJ, Katzelnick DJ, Jefferson JW, Modell JG.** Feasibility and validation of a computer-automated Columbia-Suicide Severity Rating Scale using interactive voice response technology. *J Psychiatr Res* 2010;44(16):1224-1228.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **Novartis.** A Phase III, multi-center, randomized, double-blind, 48 week study with an initial 12 week placebo-controlled period to evaluate the safety and efficacy of osilodrostat in patients with cushing's disease; LCI699C2302: Primary analysis, Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 24.09.2020.
11. **Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al.** The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168(12):1266-1277.
12. **Recordati Rare Diseases Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Addendum zu Modul 4A: Osilodrostat (Isturisa): Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom [unveröffentlicht]. 05.11.2020.
13. **Recordati Rare Diseases Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Osilodrostat/Isturisa [unveröffentlicht]. 05.11.2020.

14. **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.
15. **Wang YP, Gorenstein C.** Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry* 2013;35(4):416-431.
16. **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.
17. **Youngstrom EA, Hameed A, Mitchell MA, Van Meter AR, Freeman AJ, Algorta GP, et al.** Direct comparison of the psychometric properties of multiple interview and patient-rated assessments of suicidal ideation and behavior in an adult psychiatric inpatient sample. *J Clin Psychiatry* 2015;76(12):1676-1682.