

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sirolimus 2 mg/g Gel (Hyftor)

Plusultra pharma GmbH

Modul 4A

*Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten
fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und
Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	15
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	56
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	70
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	70
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	73
4.3.1.3.1.2 Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome – RCT	76

4.3.1.3.1.3	Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA – RCT	83
4.3.1.3.1.4	Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf– RCT	86
4.3.1.3.1.5	Verbesserung der Plaques auf dem Kopf – RCT	89
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT	92
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	102
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	105
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	106
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	106
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	106
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	107
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	107
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	107
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	110
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	110
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	110
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	111
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	112
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	112
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	113
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	114
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	114
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	114
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	115
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	117
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	118
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	120
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	120
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	127
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	127
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	138
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	141
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	141
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	141
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	142
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	150
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	150

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	150
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	151
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	151
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	151
4.6	Referenzliste	152
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		157
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		163
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		167
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		168
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		185
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		207
Anhang 4-G : Weitere Subgruppenanalysen		230

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	16
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	17
Tabelle 4-3: Übersicht über die Einstufung des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel auf Endpunktebene der drei Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2.....	19
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel herangezogen werden	38
Tabelle 4-7: Kriterien zur Beurteilung der Größe und Rötefazialer Angiofibrome in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2.....	39
Tabelle 4-8: Kriterien zur Beurteilung der Größe und Rötefazialer Angiofibrome in der Studie OSD-001-001.....	41
Tabelle 4-9: IFA-Scoring-System in der Studie NPC-12G-1	43
Tabelle 4-10: Kriterien zur Beurteilung hypomelanotischer Maculae auf dem Kopf in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2.....	44
Tabelle 4-11: Kriterien zur Beurteilung der Plaques auf dem Kopf in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2	45
Tabelle 4-12: Nutzenbewertungsrelevante Subgruppen und deren Ausprägungen.....	50
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS).....	63

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, FAS)	64
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (TSC-Symptome zum Zeitpunkt des Screenings) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)....	65
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Mortalität	73
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, SAS).....	75
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS)	75
Tabelle 4-29: Operationalisierung von kombinierte Verbesserung der Angiofibrome	76
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-31: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)	78
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und Verbesserung in der Röte der Angiofibrome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (Studie NPC-12G-1, FAS)	79
Tabelle 4-33: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)	80
Tabelle 4-34: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, FAS).....	81
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Verbesserung in der Größe des Tumors und Verbesserung in der Röte der Angiofibrome aus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, FAS)	81
Tabelle 4-36: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, FAS)	82
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA	83
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)	85
Tabelle 4-40: Ergebnisse für IFA-Gesamtscore Veränderung gegenüber Studienbeginn (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)	85

Tabelle 4-41: Ergebnisse für IFA-Gesamtscore Veränderung gegenüber Studienbeginn (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)	86
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf.....	86
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	87
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)	88
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Verbesserung der Plaques auf dem Kopf.....	89
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der Plaques auf dem Kopf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Verbesserung der Plaques auf dem Kopf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)	90
Tabelle 4-48: Operationalisierung von UE.....	92
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, SAS).....	93
Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, SAS)	94
Tabelle 4-52: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, SAS)	95
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS)	96
Tabelle 4-54: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS).....	97
Tabelle 4-55: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS).....	98
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Schwere UE nach SOC und PT a aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS).....	101
Tabelle 4-57: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS)	101
Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001).....	104
Tabelle 4-59: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen (Studie NPC-12G-1)	104
Tabelle 4-60: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	107

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	108
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	108
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	109
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	109
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	111
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	112
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	112
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	113
Tabelle 4-70: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-71: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-72: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-73: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-74: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-75: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-76: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-77: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)	122
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen (TSC-Symptome zum Zeitpunkt des Screenings) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS).....	123
Tabelle 4-79: Behandlungsfreie Zeit	125
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NPC-12G-2, SAS)	128
Tabelle 4-83: Operationalisierung von kombinierter Verbesserung der Angiofibrome – weitere Untersuchungen	128

Tabelle 4-84: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)	129
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und Verbesserung in der Röte der Angiofibrome aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)	130
Tabelle 4-86: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 52 (deskriptive Darstellung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS).....	131
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf – weitere Untersuchungen	131
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)	132
Tabelle 4-89: Operationalisierung von Verbesserung der Plaques auf dem Kopf – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verbesserung der Plaques auf dem Kopf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)	134
Tabelle 4-91: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)	135
Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)	136
Tabelle 4-94: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)	136
Tabelle 4-95: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)	138
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome, Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf und Verbesserung der Plaques auf dem Kopf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS).....	139
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse zu UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)	140
Tabelle 4-98: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-99: Übersicht über die Einstufung des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber der zVT auf Endpunktebene	143
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	150
Tabelle 4-101: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase.....	158
Tabelle 4-102: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline.....	159

Tabelle 4-103: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	160
Tabelle 4-104: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase	161
Tabelle 4-105: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline.....	161
Tabelle 4-106: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Cochrane Central Register of Controlled Trials	162
Tabelle 4-107: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov.....	163
Tabelle 4-108: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP	164
Tabelle 4-109: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR.....	164
Tabelle 4-110: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov	165
Tabelle 4-111: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP	165
Tabelle 4-112: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR.....	166
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NPC-12G-1.....	185
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie OSD-001-001	192
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie NPC-12G-2.....	199
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NPC-12G-1	208
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OSD-001-001	217
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population.....	230
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Verbesserungen in der Größe der Angiofibrome aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population.....	232
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Verbesserungen in der Röte der Angiofibrome aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population.....	234
Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population.....	235
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population ..	236
Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population.....	237
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Verbesserungen in der Größe der Angiofibrome aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Verbesserungen in der Röte der Angiofibrome aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Verbesserungen der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Verbesserungen der Plaques auf dem Kopf aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Abbildung 3: Patientendisposition in der Studie NPC-12G-1	192
Abbildung 4: Patientendisposition in der Studie OSD-001-001	199
Abbildung 5: Patientendisposition in der Studie NPC-12G-2	206

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianzanalyse Analysis of Covariance
BSA	Body Surface Area
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicine Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IEC	Unabhängiger Bewertungsausschuss (Independent Evaluation Committee)
IFA	Index for Facial Angiofibromas
IRC	Unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least-Square
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Important Difference)
Min	Minimum
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin

Abkürzung	Bedeutung
n.b.	Nicht berechenbar
n.v.	Nicht vorhanden
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomised Design
TSC	Tuberöser Sklerosekomplex
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel für die Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter bewertet. Die Bewertung von Hyftor 2 mg/g Gel erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien im Vergleich zum beobachtenden Abwarten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (G-BA 2023a, 2023b).

Datenquellen

Um die Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung dieses Dokuments relevant sind, zu identifizieren, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche (Suchzeitpunkt: 03.07.2023) über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie zum Suchzeitpunkt 03.07.2023 eine systematische Suche in Studienregistern/Studiendatenbanken (ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register [EU-CTR], International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP], Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization, WHO]) durchgeführt. Diese wurde mit einer Suche nach Studien, die bereits anderweitig als relevant identifiziert wurden, in klinischen Studienergebnisdatenbanken (Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur [European Medicines Agency, EMA], Arzneimittel-Informationssystem [AMIS]) sowie auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ergänzt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1, Anhang 4-A, Anhang 4-B, Anhang 4-C und Anhang 4-D beschrieben.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung dieses Dokuments relevant sind, zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die zu analysierende Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp, die Studiendauer sowie die Sprache der identifizierten Publikationen definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Hyftor 2 mg/g Gel sind in eine Suche nach RCT (siehe Tabelle 4-1) und nach weiteren Untersuchungen (siehe Tabelle 4-2) unterteilt, um die verfügbare Evidenz umfassend beurteilen zu können.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen (E1)	Andere Hautveränderungen im Gesicht, keine tuberöse Sklerose, gesunde Probanden (A1)	Population gemäß zugelassener Indikation
2	Intervention	Hyftor 2 mg/g Gel (E2)	Andere topische Gele (A2)	Untersuchte Intervention
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten oder Vehikelgel (E3)	Andere Interventionen (A3)	Vom G-BA festgelegte zVT, Kontrolltherapie in der Zulassungsstudie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Auswahl der Nutzdimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO (G-BA 2023b)
5	Studientyp	RCT (E5)	Andere Studientypen (nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, nicht klinische Studien, Fallstudien, Fallserien, Tierstudien, genetische Studien, Einzelfallberichte) (A5)	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	Keine	Studiendauer der Zulassungsstudien
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt) (E7)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (A7)	Anforderung an eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen
8	Sprache	Dokument liegt in englischer oder deutscher Sprache vor (E8)	Andere Sprache (A8)	

A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen (E1)	Andere Hautveränderungen im Gesicht, keine tuberöse Sklerose, gesunde Probanden (A1)	Population gemäß zugelassener Indikation
2	Intervention	Hyftor 2 mg/g Gel (E2)	Andere Wirkstoffe, andere Darreichungsformen, andere Dosierung, andere topische Gele, andere Sirolimus Gele (A2)	Untersuchte Intervention
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung (E3)	-	Suche nach kontrollierten oder nicht kontrollierten Studien
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO (G-BA 2023b)
5	Studientyp	Prospektiv geplante klinische Studien (E5)	Andere Studientypen (nicht klinische Studien, retrospektive Studien, Beobachtungsstudien, Fallstudien, Fallserien, Tierstudien, genetische Studien, Einzelfallberichte) (A5)	Breiter Einschluss, um zusätzliche Evidenz zu erfassen
6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen (E6)	Weniger als 24 Wochen (A6)	Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt) (E7)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (A7)	Anforderung an eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen
8	Sprache	Dokument liegt in englischer oder deutscher Sprache vor (E8)	Andere Sprache (A8)	

A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die eingeschlossenen Studien wurden gemäß Modulvorlage auf Basis der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene bewertet. Die Ergebnisse werden in Anhang 4-F dokumentiert.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde im Fall einer randomisierten Studie zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als niedrig oder hoch eingestuft. Wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, so sind die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt anzusehen. Ist eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hat keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einen Endpunkt als hoch führte ebenfalls nicht zum Ausschluss der Daten. Das Verzerrungspotenzial wurde jedoch als Diskussionsgrundlage herangezogen, um heterogene Ergebnisse zu bewerten und die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen.

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel für die Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter konnte im direkten Vergleich zum beobachtenden Abwarten die randomisierte, kontrollierte Phase III Zulassungsstudie NPC-12G-1 und der Studienarm der randomisierten, kontrollierten Dosisfindungsstudie OSD-001-001, die beide die Evidenzstufe 1b aufweisen und die Wirksamkeit und Sicherheit in der zugelassenen Dosierung sowie die offene, nicht kontrollierte Phase III Erweiterungsstudie NPC-12G-2, die die Wirksamkeit von Hyftor 2 mg/g Gel über mindestens 52 Wochen und Sicherheit über mindestens 104 Wochen untersuchte mit dem Vehikelgel über 12 Wochen vergleichen, sowie die offene, nicht kontrollierte Phase III Erweiterungsstudie NPC-12G-2, die die Wirksamkeit von Hyftor 2 mg/g Gel über mindestens 52 Wochen und Sicherheit über mindestens 104 Wochen untersuchte, eingeschlossen werden. Die eingeschlossenen RCTs, die Studie NPC-12G-1 und die Studie OSD-001-001 wurden anhand des CONSORT-Statements und die nicht kontrollierte Erweiterungsstudie NPC-12G-2 anhand des TREND-Statements beschrieben. Die Studien sind für die zu bewertende Patientenpopulation relevant und entsprechen hinsichtlich der Studiendauer und der Art der Intervention den Einschlusskriterien. Die gewählten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, patientenrelevant. Somit liefern die Studien eine hohe Aussagekraft und sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel für die Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter wurde im direkten Vergleich zum beobachtenden Abwarten bewertet. Grundlage für die Bewertung sind die kontrollierte Phase III Zulassungsstudie NPC-12G-1 und der Studienarm der randomisierten, kontrollierten

Dosisfindungsstudie OSD-001-001 sowie die offene, nicht kontrollierte Phase III Erweiterungsstudie NPC-12G-2.

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

In Tabelle 4-3 wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Hyftor 2 mg/g Gel im Vergleich zur Kontrolltherapie auf Basis der drei Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Übersicht über die Einstufung des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel auf Endpunktebene der drei Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Hyftor 2 mg/g; Placebo Anteil der Patienten mit Ereignis ^a	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität ^b			
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	Keine Ereignisse		Nicht belegt
Morbidität			
Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome			Beträchtlich
NPC-12G-1	60,0 %; 0,0 %	RR: 39,43 [2,48; 626,22]; 0,0092	
OSD-001-001	100,0 %; 25,0 %	RR: 3,57 [1,47; 8,69], 0,0050	
NPC-12G-2	73,1 %; n.k.	-	
Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf			Nicht belegt
NPC-12G-1	25,0 %; 40,0 %	RR: 0,63 [0,08; 4,66]; 0,6465	
NPC-12G-2	72,2 %; n.k.	-	
Verbesserung der Plaques auf dem Kopf			Gering
NPC-12G-1	46,2 %; 6,3 %	RR: 7,38 [1,01; 53,83]; 0,0485	
NPC-12G-2	63,8 %; n.k.	-	
Verbesserung des IFA-Gesamtscores			Beträchtlich
NPC-12G-1	93,3 %; 31,3 %	RR: 2,99 [1,77; 5,04]; <0,0001	
Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse			
Jegliche unerwünschte Ereignisse			Nicht belegt ^c
NPC-12G-1	90,0 %; 68,8 %	RR: 1,31 [1,01; 1,70]; 0,0442	
OSD-001-001	87,5 %; 58,3 %	RR: 1,50 [0,87; 2,59]; 0,1445	
NPC-12G-2	91,5 %; n.k.	-	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Hyftor 2 mg/g; Placebo Anteil der Patienten mit Ereignis ^a	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere unerwünschte Ereignisse			Nicht belegt
NPC-12G-1	0,0; 0,0	-	
OSD-001-001	12,5 %; 0,0 %	RR: 4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449	
NPC-12G-2	6,4 %; n.k	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			Nicht belegt
NPC-12G-1	3,3 %; 0,0 %	RR: 3,20 [0,14; 75,52]; 0,4713	
OSD-001-001	12,5 %; 8,3 %	RR: 1,50 [0,11; 20,68]; 0,7620	
NPC-12G-2	9,6 %; n.k	-	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten			Nicht belegt
NPC-12G-1	0,0; 0,0		
OSD-001-001	0,0; 0,0	-	
NPC-12G-2	2,1 %; n.k		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			Geringerer Nutzen, Ausmaß: Gering
NPC-12G-1	80,0 %; 46,9 %	RR: 1,71 [1,17; 2,57]; 0,0106	
OSD-001-001	87,5 %; 25,0 %	RR: 3,50 [1,27; 9,65]; 0,0154	
NPC-12G-2	85,1 %; n.k	-	
Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Geringerer Nutzen, Ausmaß: Gering
NPC-12G-1	63,3 %; 25,0 %	RR: 2,53 [1,31; 4,90]; 0,0057	
OSD-001-001	87,5 %; 8,3 %	RR: 10,50 [1,58; 69,83]; 0,0150	
NPC-12G-2	86,2 %; n.k	-	
Unerwünschte Ereignisse mit dem PT Trockene Haut			Nicht belegt ^c
NPC-12G-1	36,7 %; 12,5 %	RR: 2,93 [1,05; 8,22]; 0,0406	
OSD-001-001	50,0 %; 8,3 %	RR: 6,00 [0,81; 44,35]; 0,0792	
NPC-12G-2	37,2 %; n.k	-	
<p>a: Dargestellt sind die Ergebnisse der Studie NPC-12G-1 und die Ergebnisse der Studie OSD-001-001 zu Woche 12 sowie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 zu Woche 52 für Wirksamkeit und zu Woche 104 für Sicherheit</p> <p>b: Erhoben über UE</p> <p>c: Zwar liegt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Hyftor 2 mg/g Gel und Placebo vor, da der Effekt aber nur geringfügig ist, führt dies zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n.k.: nicht kontrolliert; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Mortalität

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

Morbidität

Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome

Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 beurteilt durch das unabhängige Review-Komitee (IRC) war der primäre Endpunkt der Studie NPC-12G-1.

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

Auch in der Auswertung der Einzelkomponenten des Endpunkts kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zeigten sich analoge, d. h. gleichgerichtete Effekte: Zu Woche 12 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 19,20 [95 %-KI: 2,73; 135,10], $p=0,0030$) hinsichtlich der Verbesserung in der Größe der Angiofibrome vor. Auch für die Komponente Verbesserung in der Röte der Angiofibrome besteht zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 26,64 [95 %-KI: 1,65; 430,79], $p=0,0208$). Insgesamt sind die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts somit sinnvoll interpretierbar und zeigen eine deutliche Verbesserung des medizinischen Nutzens durch Hyftor 2 mg/g Gel auf.

Eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber Placebo zeigte sich in der Studie OSD-001-001 zu Woche 12 in einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer kombinierten Verbesserung der Angiofibrome (RR: 3,57 [95 %-KI: 1,47; 8,69], $p=0,0050$). In der Auswertung der Einzelkomponenten des Endpunkts kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zeigten sich folgende Effekte: Zu Woche 12 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 3,50 [95 %-KI: 1,26; 9,65], $p=0,0155$) hinsichtlich der Verbesserung in der Größe der Angiofibrome vor. Eine Verbesserung in der Röte der Angiofibrome wurde zu Woche 12 bei 50,0 % der Hyftor-Patienten und bei 0,0 % der Placebo-Patienten berichtet. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR: 13,24 [95 %-KI: 0,81; 215,23], $p=0,0695$).

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

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

Verbesserung des IFA-Gesamtscores (Index für faziale Angiofibrome)

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

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

Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf

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

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

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

Verbesserung der Plaques auf dem Kopf

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

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

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

Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigten sich in der Studie NPC-12G-1 nur wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden nicht berichtet. Schwerwiegende UE (SUE) traten lediglich bei einem Hyftor-Patienten auf. Die Auswertung jeglicher UE zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 1,31 [95 %-KI: 1,01; 1,70], p=0,0442). Da der Effekt aber nicht mehr als geringfügig ist, ist ein geringerer Nutzen durch Hyftor im Vergleich zur zVT nicht belegt. Hinsichtlich UE von besonderem Interesse (RR: 1,71 [95 %-KI: 1,17; 2,57], p=0,0106) sowie UE der System Organ Class (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR: 2,53 [95 %-KI: 1,31; 4,90], 0,0057) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel. Die Auswertung der UE mit dem Preferred Term (PT) Trockene Haut aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt einen statistisch signifikanten, aber nicht mehr als geringfügigen, Behandlungsunterschied zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 2,93 [95 %-KI: 1,05; 8,22], p=0,0406).

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

Für UE von besonderem Interesse sowie für UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes liegt demnach gemäß der Ergebnisse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 jeweils ein geringerer Nutzen durch die Behandlung mit Hyftor im Vergleich zur

zVT vor. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der beiden Studien dennoch die gute Verträglichkeit von Hyftor im Vergleich zur zVT.

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Hyftor 2 mg/g Gel ist in der Gesamtschau der Ergebnisse für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als beträchtlich einzustufen.

Hyftor 2 mg/g Gel hat am 23. August 2017 durch die Europäische Kommission den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung des Europäischen Parlamentes und des Rates über Arzneimittel erhalten (EU/3/17/1910) (EMA 2017; Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2000). Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) hat am 27. Februar 2023 den Orphan Drug Status von Hyftor 2 mg/g Gel für die Behandlung der tuberösen Sklerose bestätigt (EMA 2023).

Somit gilt der medizinische Zusatznutzen von Hyftor 2 mg/g Gel gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist daher gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht erforderlich.

Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drug Status hinausgeht, verwendet die Plusultra pharma GmbH die im Beratungsgespräch beim G-BA am 25.04.2023 eingeholte zVT: Beobachtendes Abwarten (G-BA 2023a).

Die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2 zeigen, dass durch Hyftor 2 mg/g Gel eine effektive Behandlung fazialer Angiofibrome bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit tuberösem Sklerosekomplex möglich ist. Durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel kann eine schnelle Verbesserung sowohl in der Röte als auch der Größe fazialer Angiofibrome erreicht werden. Im Vergleich zur Behandlung mit der zVT des beobachtenden Abwartens stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Zusätzlich kann durch Hyftor 2 mg/g Gel eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf erzielt werden. Die Dauerhaftigkeit der Wirksamkeit wird durch die Ergebnisse der Langzeitstudie NPC-12G-2 bestätigt. Für die Kategorie Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß von Hyftor gegenüber der zVT. Darüber hinaus konnte mit den differenzierten Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des SF-36 eine signifikant verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität in den drei Skalenwerten Vitalität, soziale Funktion und psychische Gesundheit nach drei Monaten Behandlung gegenüber Baseline gezeigt werden (Hatano et al. 2020).

Weiterhin belegen die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2, dass die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel für Betroffene allgemein gut verträglich ist. Die gute Verträglichkeit wurde schon bei der Dosisfindungsstudie OSD-001-001 festgestellt. Es zeigten sich nur wenige Unterschiede hinsichtlich UE zwischen den Behandlungsgruppen. UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden nicht berichtet. Schwere UE zeigten sich lediglich bei einem Hyftor-Patienten. In beiden Behandlungsarmen zeigten sich bei je einem Patienten SUE. In der Zulassungsstudie NPC-12G-1 wurden keine schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führen, beobachtet. SUE traten unter der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel lediglich bei einem Patienten auf. Auf die anhand der UE von besonderem Interesse untersuchten Nebenwirkungen kann mittels der in der Fachinformation beschriebenen Maßnahmen adäquat reagiert werden; dies gilt auch für die im Vergleich zur zVT unter Hyftor 2 mg/g Gel häufiger beobachteten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Plusultra pharma 2023a). Wie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 belegen, bleibt die gute Verträglichkeit auch bei einer langfristigen Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel erhalten. Die Befragung zur Patientenzufriedenheit in der Studie NPC-12G-2 unterstreicht die gute Verträglichkeit der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel – knapp 90% der Patienten waren extrem zufrieden oder zufrieden mit der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel. Hyftor 2 mg/g Gel zeigt somit ein mit der zVT vergleichbares Verträglichkeitsprofil ohne Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ist somit ein Zusatznutzen von Hyftor gegenüber der zVT nicht belegt.

Insgesamt ergibt sich auf Basis der Zulassungsstudie NPC-12G-1 und der Dosisfindungsstudie OSD-001-001 für Hyftor 2 mg/g Gel ein **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß** im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten. Dieser Zusatznutzen basiert auf der deutlichen, für die Patienten klinisch relevanten und statistisch signifikanten kombinierten Verbesserung der fazialen Angiofibrome, sowie der deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung der Plaques auf dem Kopf. Diesen Vorteilen von Hyftor 2 mg/g Gel in der Endpunktkategorie Morbidität stehen keinerlei relevante Nachteile in den Kategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Hyftor 2 mg/g Gel (Handelsname HyftorTM) für die Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter bewertet. Hyftor 2 mg/g Gel hat am 23. August 2017 durch die Europäische Kommission den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß Verordnung erhalten. (EU/3/17/1910) (EMA 2017; Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2000). Das COMP hat am 27. Februar 2023 den Orphan Drug Status von Hyftor 2 mg/g Gel für die Behandlung der tuberösen Sklerose bestätigt (EMA 2023). Hyftor 2 mg/g Gel wurde am 15.05.2023 von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (Europäische Kommission 2023). Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Zum Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens, der über das gesetzlich vorgesehene Maß eines Orphan Drug Status hinausgeht, verwendet die Plusultra pharma GmbH die im Beratungsgespräch beim G-BA am 26.04.2023 eingeholte ZVT: Beobachtendes Abwarten (G-BA 2023a). Das Ausmaß des Zusatznutzens wird unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

Die Bewertung von Hyftor 2 mg/g Gel erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Operationalisierungen der Endpunkte und Angaben zur Patientenrelevanz und Validität erfolgen in Abschnitt 4.2.5.2.

Die vorliegende Evidenz wird nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin systematisch zusammengestellt und auf ihre Aussagekraft hin bewertet. Die formulierte medizinische Fragestellung ist die Basis für die Ableitung der Ein- und Ausschlusskriterien für bewertungsrelevante Studien. Die in der Fragestellung enthaltenen Konkretisierungen zu Population, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, Studientypen und Dokumententyp werden im folgenden Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung dieses Dossiers relevant sind, zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die zu analysierende Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, die Studiendauer, den Publikationstyp sowie die Sprache der zu identifizierenden Publikationen definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Sirolimus sind in eine Suche nach RCT (siehe Tabelle 4-4) und nach weiteren Untersuchungen (siehe Tabelle 4-5) unterteilt, um die verfügbare Evidenz umfassend beurteilen zu können.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen (E1)	Andere Hautveränderungen im Gesicht, keine tuberöse Sklerose, gesunde Probanden (A1)	Population gemäß zugelassener Indikation
2	Intervention	Hyftor 2 mg/g Gel (E2)	Andere topische Gele (A2)	Untersuchte Intervention
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten oder Vehikelgel (E3)	Andere Interventionen (A3)	Vom G-BA festgelegte zVT, Kontrolltherapie in der Zulassungsstudie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Auswahl der Nutzdimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO (G-BA 2023b)
5	Studientyp	RCT (E5)	Andere Studientypen (nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, nicht klinische Studien, Fallstudien, Fallserien, Tierstudien, genetische Studien, Einzelfallberichte) (A5)	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	Keine	Studiendauer der Zulassungsstudien
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt) (E7)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (A7)	Anforderung an eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen
8	Sprache	Dokument liegt in englischer oder deutscher Sprache vor (E8)	Andere Sprache (A8)	

A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen (E1)	Andere Hautveränderungen im Gesicht, keine tuberöse Sklerose, gesunde Probanden (A1)	Population gemäß zugelassener Indikation
2	Intervention	Hyftor 2 mg/g Gel (E2)	Andere Wirkstoffe, andere Darreichungsformen, andere Dosierung, andere topische Gele, andere Sirolimus Gele (A2)	Untersuchte Intervention
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung (E3)	-	Suche nach kontrollierten oder nicht kontrollierten Studien
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO (G-BA 2023b)
5	Studientyp	Prospektiv geplante klinische Studien (E5)	Andere Studientypen (nicht klinische Studien, retrospektive Studien, Beobachtungsstudien, Fallstudien, Fallserien, Tierstudien, genetische Studien, Einzelfallberichte) (A5)	Breiter Einschluss, um zusätzliche Evidenz zu erfassen
6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen (E6)	Weniger als 24 Wochen (A6)	Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt) (E7)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (A7)	Anforderung an eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen
8	Sprache	Dokument liegt in englischer oder deutscher Sprache vor (E8)	Andere Sprache (A8)	

A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt (Suchzeitpunkt: 03.07.2023). Für jede Datenbank wurde eine individuelle Suchstrategie aufgesetzt (siehe Anhang 4-A) und angewendet. Die Ergebnisse der Recherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie

durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wurde eine Suche in den Studienregistern/Studiendatenbanken ClinicalTrials.gov, EU-CTR und dem ICTRP Suchportal der WHO durchgeführt (Suchzeitpunkt: 03.07.2023). Für jedes Register wurde eine individuelle Suchstrategie adaptiert (siehe Anhang 4-B) und nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht. Die Ergebnisse der Recherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Zusätzlich wurde eine Suche im Clinical Data Suchportal der EMA und dem AMIS nach Studien, die bereits über die bibliografische Literaturrecherche oder die Studienregistersuche identifiziert wurden, durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurde eine Suche auf der Website des G-BA nach Studien, die bereits über die bibliografische Literaturrecherche oder die Studienregistersuche identifiziert wurden, durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 beschrieben.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern/Studiendatenbanken wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei werden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Treffer, die anhand des Titels und / oder Abstracts nicht abschließend bewertet werden konnten, wurden im Volltext erneut beurteilt. Diskrepanzen in der Einschätzung der Relevanz zwischen den beiden selektierenden Personen wurden durch Diskussion geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien erfolgt auf Studien- sowie auf Endpunktebene. Dafür werden die klinischen

Studienberichte (Clinical Study Report, CSR) sowie verfügbare Publikationen zu den Studienergebnisse herangezogen.

Die folgenden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene sowie auf Endpunktebene werden systematisch bewertet:

Verzerrungsaspekte auf Studienebene

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnismgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnismgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die eingeschlossenen Studien werden gemäß Modulvorlage auf Basis der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studien- bzw. Endpunktebene bewertet. Die Ergebnisse werden in Anhang 4-F dokumentiert.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird im Fall einer randomisierten Studie zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, so sind die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt anzusehen. Ist eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hat keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch führt ebenfalls nicht zum Ausschluss der Daten. Das Verzerrungspotenzial wird jedoch als Diskussionsgrundlage herangezogen, um heterogene Ergebnisse zu bewerten und die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die relevanten Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen wird aus den Studienberichten und verfügbaren Volltextpublikationen extrahiert und in den dafür vorgesehenen Abschnitten im Dossier dargestellt. Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgt gemäß den Anforderungen der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), nicht kontrollierte Studien werden entsprechend des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomised Design (TREND)-Schemas beschrieben. Design und Methodik der einzuschließenden Studien werden in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel zur Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter erfolgt anhand der Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, mit Vehikelgel kontrollierten Studie NPC-12G-1 und der nicht kontrollierten Erweiterungsstudie NPC-12G-2 sowie der randomisierten, doppelblinden, mit Vehikelgel kontrollierten Dosisfindungsstudie OSD-001-001 dargestellt.

Charakterisierung der Studienpopulation

Soweit verfügbar werden die folgenden demografischen und klinischen Charakteristika zur Beschreibung der Patienten der nutzenbewertungsrelevanten Studien herangezogen:

- Geschlecht
- Alter
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Genetische Diagnose
- TSC1-Mutation
- TSC2-Mutation
- Intellektuelle Beeinträchtigung
- Epilepsie
- Vorbehandlung mit mTOR-Inhibitoren
- Vorbehandlung mit extern anzuwendendem Tacrolimus
- Begleitbehandlung mit mTOR-Inhibitor
- Begleitbehandlung mit externem Tacrolimus

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf der Basis von patientenrelevanten Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, wie sie im SGB V § 35b und der Arzneimittelnutzenbewertungs-Verordnung (AM-NutzenV) definiert wurden (BMJ 2019). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die in Tabelle 4-6 aufgeführten Endpunkte für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel herangezogen.

Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 die Fragebögen Dermatology Life Quality Index (DLQI) sowie Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) verwendet. Zum Zeitpunkt des Aufsetzens der Studie war unklar, dass beide Fragebögen nicht sensitiv genug sind um die Auswirkungen der Erkrankung zum Ausgangswert korrekt zu Erfassen (Hatano et al. 2020; Koenig et al. 2018). Folglich wurden weder DLQI noch CDLQI für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel herangezogen werden

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome • Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA • Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf • Verbesserung der Plaques auf dem Kopf
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • UE
IFA: Index for Facial Angiofibromas; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität

Operationalisierung/Validität: Die Mortalität wurde in den Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2 nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Erhebung der UE erfasst und dokumentiert.

Die Erhebung der UE erfolgte ab Randomisierung (Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001) bzw. ab Studieneinschluss (Studie NPC-12G-2) bis zum Studienende. Die Erfassung erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

Patientenrelevanz: Der Mortalität kommt aus Patientensicht die höchste Bedeutung zu. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ist unmittelbar gegeben (G-BA 2023b).

Morbidität

Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome

Operationalisierung/Validität: Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome umfasst die Einzelkomponenten

- Verbesserung in der Größe der Angiofibrome
und
- Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome, beurteilt anhand der Pantone-Farbskala.

Der Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß IRC war der primäre Endpunkt der Studie NPC-12G-1. Die Beurteilung der Verbesserung der Angiofibrome erfolgte auf der Basis von Fotografien gemäß dem in Tabelle 4-7 dargestellten Schema zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, zum Behandlungsende (Woche 12) und vier Wochen nach Beendigung der Behandlung (Follow-up) durch das IRC sowie durch die Prüfarzte. Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

In der Studie NPC-12G-2 erfolgte die Erfassung des Endpunkts zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 gemäß denselben Kriterien wie in Studie NPC-12G-1.

Tabelle 4-7: Kriterien zur Beurteilung der Größe und Röte fazialer Angiofibrome in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien
Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome		
3	Deutlich verbessert	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Schrumpfung, Abflachung oder Verschwinden von Tumoren • Starke Abnahme in der Intensität der Röte Oder • Beinahe vollständige Veränderung in der Röte auf das Niveau nichtbefallener Regionen
2	Verbessert	<ul style="list-style-type: none"> • Beinahe vollständige Schrumpfung oder Abflachung und beinahe vollständige Abnahme in der Intensität der Röte von Tumoren Oder • Partielles Verschwinden und partielle starke Abnahme in der Intensität der Röte von Tumoren
1	Leicht verbessert	<ul style="list-style-type: none"> • Partielle Schrumpfung oder Abflachung und partielle Abnahme in der Intensität der Röte von Tumoren Oder • Partielle leichte Abnahme in der Intensität der Röte von Tumoren
0	Unverändert	<ul style="list-style-type: none"> • Keine definitive Veränderung in Größe oder Röte von Tumoren
-1	Leicht exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> • Partielle Vergrößerung oder Neubildung und partielle Zunahme in der Intensität der Röte von Tumoren Oder • Leichte Zunahme in der Intensität der Röte
-2	Exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> • Beinahe vollständige Vergrößerung oder Neubildung von Tumoren Oder • Partielle bedeutsame Vergrößerung und partielle starke Zunahme in der Intensität der Rötung von Tumoren Oder • Noch schwere Exazerbationen
Verbesserung in der Größe der Angiofibrome		
3	Deutlich verbessert	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Schrumpfung, Abflachung oder Verschwinden von Tumoren

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien
2	Verbessert	<ul style="list-style-type: none"> • Beinahe vollständige Schrumpfung oder Abflachung von Tumoren Oder • Partielles Verschwinden von Tumoren
1	Leicht verbessert	<ul style="list-style-type: none"> • Partielle Schrumpfung oder Abflachung von Tumoren
0	Unverändert	<ul style="list-style-type: none"> • Keine definitive Veränderung in der Größe von Tumoren
-1	Leicht exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> • Partielle Vergrößerung oder Neubildung von Tumoren
-2	Exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> • Beinahe vollständige Vergrößerung oder Neubildung von Tumoren Oder • Partielle bedeutsame Vergrößerung Oder • Noch schwere Exazerbationen
Verbesserung in der Röte der Angiofibrome		
3	Deutlich verbessert	<ul style="list-style-type: none"> • Starke Abnahme in der Intensität der Röte Oder • Beinahe vollständige Veränderung in der Röte auf das Niveau nichtbefallener Regionen
2	Verbessert	<ul style="list-style-type: none"> • Beinahe vollständige Abnahme in der Intensität der Röte von Tumoren Oder • Partielle starke Abnahme in der Intensität der Röte von Tumoren
1	Leicht verbessert	<ul style="list-style-type: none"> • Partielle Abnahme in der Intensität der Röte von Tumoren Oder • Partielle leichte Abnahme in der Intensität der Röte von Tumoren
0	Unverändert	<ul style="list-style-type: none"> • Keine definitive Veränderung in der Röte von Tumoren
-1	Leicht exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> • Partielle Zunahme in der Intensität der Röte von Tumoren Oder • Beinahe vollständige leichte Zunahme in der Intensität der Röte
-2	Exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> • Beinahe vollständige Zunahme in der Intensität der Röte • Partielle starke Zunahme in der Intensität der Röte Oder • Noch schwere Exazerbationen
<p>Erläuterung der Begrifflichkeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständig: Nicht weniger als 75 % der Ausdehnung der Läsion zu Studienbeginn • Beinahe vollständig: Etwa 50 % bis 75 % der Ausdehnung der Läsion zu Studienbeginn • Partiiell: Etwa 25 % bis 50 % der Ausdehnung der Läsion zu Studienbeginn • Starke Abnahme/Zunahme in der Intensität der Röte: Veränderung von ≥ 3 Stufen in der Röte gemäß Pantone-Farbbeispiel • Abnahme/Zunahme in der Intensität der Röte: Veränderung von ≥ 2 Stufen in der Röte gemäß Pantone-Farbbeispiel • Leichte Abnahme/Zunahme in der Intensität der Röte: Veränderung von ≥ 1 Stufe in der Röte gemäß Pantone-Farbbeispiel 		

Der Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 war auch der primäre Endpunkt der Studie OSD-001-001. Die Beurteilung der Verbesserung der Angiofibrome erfolgte auf der Basis der drei größten Tumoren an voneinander entfernten Stellen aus isolierten Papeln mit einem Längsdurchmesser von mindestens 2 mm und Röte gemäß dem in Tabelle 4-8 dargestellten Schema zu Studienbeginn, Woche 2, Woche 4, Woche 8, zum Behandlungsende (Woche 12) und vier Wochen nach Beendigung der Behandlung (Follow-up) durch die Prüfärzte. Zur Bewertung der kombinierten Verbesserung werden die Scores der Verbesserung in Größe und Röte der Angiofibrome addiert, sodass sich ein Scoring von 4 (deutlich verbessert in Größe und Röte) bis -2 (exazerbiert in Größe und Röte) ergibt. Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

Tabelle 4-8: Kriterien zur Beurteilung der Größe und Röte fazialer Angiofibrome in der Studie OSD-001-001

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien
Verbesserung in der Größe der Angiofibrome^a		
2	Deutlich verbessert	Schrumpfung von ≥ 80 % im Ratio des Volumens aller Tumoren
1	Moderat verbessert	Schrumpfung von ≥ 50 % bis ≤ 80 % im Ratio des Volumens aller Tumoren
0,5	Leicht verbessert	Schrumpfung von ≥ 20 % bis ≤ 50 % im Ratio des Volumens aller Tumoren
0	Unverändert	Veränderung von $\leq \pm 20$ % im Ratio des Volumens aller Tumoren
-1	Exazerbiert	Vergrößerung um ≥ 20 % im Ratio des Volumens aller Tumoren
Verbesserung in der Röte der Angiofibrome^b		
2	Deutlich verbessert	Veränderung im Bewertungswert von ≥ 9
1	Moderat verbessert	Veränderung im Bewertungswert von 6 bis 8
0,5	Leicht verbessert	Veränderung im Bewertungswert von 3 bis 5
0	Unverändert	Veränderung im Bewertungswert von -2 bis 2
-1	Exazerbiert	Veränderung im Bewertungswert von -12 bis -3
<p>a: Die Bewertung der Verbesserung in der Größe der Angiofibrome basiert auf dem Tumolvolumen. Der Berechnung der Gesamtbewertungsgröße sind die folgenden Formeln zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumen je Tumor = Längsdurchmesser \times Querdurchmesser \times Querdurchmesser $\div 2$ • Volumen aller Tumoren = Volumen von Tumor 1 + Volumen von Tumor 2 + Volumen von Tumor 3 • Ratio des Volumens aller Tumoren (%) = $(1 - \text{Summe des Produkts des Tumolvolumen zu Woche 12} / \text{Summe des Produkts des Tumolvolumen zum Studienbeginn}) \times 100$ <p>b: Die Bewertung der Verbesserung in der Röte der Angiofibrome basiert auf Bewertungswerte, die den Farbabstufungen auf der Pantone-Farbskala zugeordnet sind:</p>		

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien
		<ul style="list-style-type: none"> • 1 = So dunkel wie oder heller als Farbe 489C • 2 = So dunkel wie oder heller als Farbe 486C • 3 = So dunkel wie oder heller als Farbe 7416C • 4 = So dunkel wie oder heller als Farbe 485C • 5 = So dunkel wie oder blasser als Farbe 704C • 6 = Dunkler als Farbe 704C <p>Der Berechnung der Gesamtbewertungsgröße sind die folgenden Formeln zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Summe der Bewertungswerte = Bewertungswert von Tumor 1 + Bewertungswert von Tumor 2 + Bewertungswert von Tumor 3 • Veränderung im Bewertungswert = Summe der Bewertungswerte zum Studienbeginn - Summe der Bewertungswerte zu Woche 12

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts kombinierte Verbesserung der Angiofibrome werden in Tabelle 4-29 präsentiert.

Patientenrelevanz: Der Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome bildet Verbesserungen sowohl in der Größe als auch in der Röte fazialer Angiofibrome ab und spiegelt somit die Verbesserung der für die vorliegende Indikation markantesten Symptome wider (vgl. Kapitel 3.2.1).

Die Größe und die Intensität der Röte fazialer Angiofibrome prägen das Ausmaß der Beeinträchtigung des Erscheinungsbildes der Patienten. Zwar hindern Angiofibrome normalerweise nicht die physiologische Funktion der betroffenen Gebiete, jedoch sind Angiofibrome, insbesondere große, intensiv gerötete Läsionen, im Gesicht deutlich sichtbar und stellen starke und unter Umständen optisch entstellende Veränderungen dar. Sie können daher erhebliche psychologische Auswirkungen auf Patienten haben (Knöpfel et al. 2014; Monaghan et al. 2022), ihre emotionale Belastung erhöhen und zu sozialer Isolation oder Marginalisierung führen (Biondo et al. 2014). Eine Reduktion in der Größe und/oder in der Intensität der Röte fazialer Angiofibrome hat deshalb eine hohe Patientenrelevanz.

Die Einzelkomponenten des Endpunkts stellen jeweils patientenrelevante Endpunkte von vergleichbarer Schwere dar. Der Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome ist daher als nutzenbewertungsrelevant anzusehen.

Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA

Operationalisierung/Validität: Der IFA ist ein 20-Punkte-Scoring-System zur Beurteilung der Größe, Röte und des Ausmaßes von Angiofibromen. Dazu werden die in Tabelle 4-9 aufgelisteten acht Items betrachtet und je Item ein Score vergeben. Der IFA-Gesamtscore ergibt sich aus der Addition der Scores in den einzelnen Items und nimmt Werte zwischen null und 20 Punkten an. Höhere Werte stehen dabei für eine ausgeprägtere Krankheitslast, d. h. größere betroffene Bereiche, größere Läsionen und dunklere/sichtbarere Läsionen.

Der Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA wurde für die Studie NPC-12G-1 post hoc ausgewertet. Die Beurteilung der Angiofibrome erfolgte auf Basis von Fotografien gemäß dem in Tabelle 4-9 dargestellten Schema zu Studienbeginn und zum Behandlungsende (Woche 12) durch das eigens für diesen Zweck einberufene Independent Evaluation Committee (IEC). Die IEC-Mitglieder waren hinsichtlich der Patienten, der Behandlung und der zu beurteilenden Visiten verblindet und führten die Beurteilung unabhängig voneinander durch. Je Patient und Erhebungszeitpunkt wurde der IFA-Gesamtscore als Mittelwert aus den einzelnen Beurteilungen der IEC-Mitglieder ermittelt. Die Verbesserung ist definiert als jede Verbesserung des IFA-Gesamtscores zum Behandlungsende (Woche 12) gegenüber Studienbeginn.

Tabelle 4-9: IFA-Scoring-System in der Studie NPC-12G-1

Item	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Maximaler Score
Erytheme	keine	hellrot	rot markiert		2
Röte der Angiofibrome	keine	hellrot	rot markiert		2
Ausmaß von geröteten Angiofibromen an allen betroffenen Bereichen	keine	sporadisch	< 50 %	> 50 %	3
Durchmesser des größten Angiofibroms ^a	keine	< 3 mm	3 - 10 mm	> 10 mm	3
Gesichtsfurche betroffen	nein	ja			1
Nase	keine	< 50 %	> 50 %	Cluster	3
Wangen	keine	< 50 %	> 50 %	Cluster	3
Kinn	keine	< 50 %	> 50 %	Cluster	3
Insgesamt					20
a: Der Cut-Off von 3 mm wurde gewählt, da größere Läsionen wesentlich offensichtlicher und entstellender erscheinen.					

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA werden in Tabelle 4-37 präsentiert.

Patientenrelevanz: Der IFA wurde entwickelt, um auch kleine Veränderungen in der Röte oder Größe von Angiofibromen zu erkennen (Dill et al. 2022). Rote Wangen und rote Flecken auf der Gesichtshaut sind in der Regel die ersten sichtbaren und von Betroffenen beklagten Anzeichen von Angiofibromen, während die fibrotische Komponente von Angiofibromen im Allgemeinen langsamer wächst. Auch spricht die angiogene Komponente des Angiofibroms in der Regel besser und schneller auf die Behandlung an als die fibrotische Komponente des Angiofibroms (Foster et al. 2012). Ein früher Behandlungsbeginn ist daher für den Behandlungserfolg essenziell, um das Ausmaß der Symptomatik frühzeitig einzuschränken und die Entstehung physisch oder auch psychisch belastender Angiofibrome zu verhindern (Plusultra pharma 2023b). Anhand des Endpunkts Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA können kleine aber für die Patienten relevante Verbesserungen hinsichtlich ihrer Symptomatik abgebildet werden. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist deshalb gegeben.

Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf

Operationalisierung/Validität: Die Beurteilung der Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf erfolgte in der Studie NPC-12G-1 auf der Basis von Fotografien gemäß dem in Tabelle 4-10 dargestellten Schema zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, zum Behandlungsende (Woche 12) und 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung (Follow-up) durch das IRC und die Prüfarzte. Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

In der Studie NPC-12G-2 erfolgte die Erfassung des Endpunkts zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 gemäß denselben Kriterien wie in Studie NPC-12G-1.

Tabelle 4-10: Kriterien zur Beurteilung hypomelanotischer Maculae auf dem Kopf in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien
3	Deutlich verbessert	<ul style="list-style-type: none"> Substanzielle Veränderung in der Farbtönung auf das Niveau nichtbefallener Regionen (d. h. schwer zu unterscheiden von einer nichtbefallenen Region) Abnahme in der Größe um etwa ≥ 75 %
2	Verbessert	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung in der Farbtönung in Richtung der Tönung der Haut nichtbefallener Regionen (d. h. zu unterscheiden von einer nichtbefallenen Region) Abnahme in der Größe um etwa 50 % bis 75 %
1	Leicht verbessert	<ul style="list-style-type: none"> Leichte Veränderung in der Farbtönung in Richtung der Tönung der Haut nichtbefallener Regionen Abnahme der Größe um etwa 25 % bis 50 %
0	Unverändert	Keine definitive Veränderung in Farbtönung oder Größe
-1	Leicht exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> Geringfügig deutlicher Unterschied in der Farbtönung im Vergleich zur Haut nichtbefallener Regionen Zunahme der Größe um etwa 25 % bis 50 %
-2	Exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> Deutlicher Unterschied in der Farbtönung im Vergleich zur Haut nichtbefallener Regionen Zunahme der Größe um etwa ≥ 50 %

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf werden in Tabelle 4-42 präsentiert.

Patientenrelevanz: Hypomelanotische Maculae (Eschenlaubflecken) sind wenige Zentimeter große, hypopigmentierte Maculae der Haut. Wie auch faciale Angiofibrome sind sie ein charakteristisches Merkmal des TSC. Ein gehäuftes Auftreten hypomelanotischer Maculae (mindestens drei Flecken von mehr als fünf Millimeter Größe) ist ein Hauptkriterium für die Diagnose des TSC (Northrup et al. 2021; TSC Alliance 2021). Die Flecken sind oft schon bei Geburt vorhanden oder entwickeln sich innerhalb weniger Monate und werden bei etwa 90 %

der Patienten mit tuberöser Sklerose beobachtet (NORD 2023; Northrup und Krueger 2013b; Northrup et al. 2021).

Die Flecken sind insbesondere im Gesicht deutlich sichtbar, da sie auffällig heller als die umgebende Haut oder gänzlich weiß gefärbt sind (NORD 2023). Ähnlich zu fazialen Angiofibromen können die optischen Auffälligkeiten hypomelanotischer Maculae erheblich zur psychischen Belastung der Patienten beitragen (Knöpfel et al. 2014; Monaghan et al. 2022; Plusultra pharma 2023b). Die Verbesserung der hypomelanotischen Maculae ist deshalb unmittelbar patientenrelevant.

Verbesserung der Plaques auf dem Kopf

Operationalisierung/Validität: Der Beurteilung der Verbesserung der Plaques auf dem Kopf erfolgte in der Studie NPC-12G-1 auf der Basis von Fotografien gemäß dem in Tabelle 4-11 dargestellten Schema zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, zum Behandlungsende (Woche 12) und 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung (Follow-up) durch das IRC und durch die Prüfarzte. Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

In der Studie NPC-12G-2 erfolgte die Erfassung des Endpunkts zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 gemäß denselben Kriterien wie in Studie NPC-12G-1.

Tabelle 4-11: Kriterien zur Beurteilung der Plaques auf dem Kopf in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien
3	Deutlich verbessert	<ul style="list-style-type: none"> Schrumpfung um etwa ≥ 75 %
2	Verbessert	<ul style="list-style-type: none"> Schrumpfung um etwa 50 % bis 75 %
1	Leicht verbessert	<ul style="list-style-type: none"> Schrumpfung um etwa 25 % bis 50 %
0	Unverändert	<ul style="list-style-type: none"> Keine definitive Veränderung in der Größe
-1	Leicht exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> Zunahme um etwa 25 % bis 50 %
-2	Exazerbiert	<ul style="list-style-type: none"> Zunahme um etwa ≥ 50 %

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts Verbesserung der Plaques auf dem Kopf werden in Tabelle 4-45 präsentiert.

Patientenrelevanz: Fibröse Plaques an Stirn, Kopf und Unterkiefer kommen bei etwa 25 % der Patienten mit TSC vor (Northrup et al. 2021; TSC Alliance 2021). Fibröse Plaques sind histologisch mit Angiofibromen verwandt und manifestieren sich als verdickte Erhebung der Haut, die teils mit dem Verlust des umgebenden Kopfhaares einhergehen oder auch von dickem, weißen Haar umgeben sein können (NORD 2020). Obwohl sie vereinzelter auftreten als Angiofibrome, sind sie dennoch deutlich sichtbar, häufig stark störend und können die

Patienten erheblich beeinträchtigen (Plusultra pharma 2023b). Die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunktes Verbesserung der Plaques auf dem Kopf ist deshalb gegeben.

Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung/Validität: Ein unerwünschtes Ereignis (UE) kann definiert werden als jeder unpassende medizinische Vorfall, der mit der Anwendung einer Intervention beim Menschen nach Aufklärung und Abgabe der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie bis zur Studienabschlussvisite auftritt, unabhängig davon, ob er mit der Intervention assoziiert ist oder nicht.

Ein UE oder eine vermutete unerwünschte Reaktion wird als schwerwiegend eingestuft, wenn es aus Sicht des Prüfarztes oder des Sponsors eines der folgenden Konsequenzen hat: Tod, lebensbedrohliches UE, stationäre Einweisung oder Verlängerung einer bestehenden stationären Behandlung, eine persistierende oder signifikante Behinderung, eine substanzielle Beeinträchtigung normaler Lebensfunktionen oder eine angeborene Anomalie/Geburtsdefekt. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tode führen, nicht lebensbedrohlich sind und auch keine stationäre Behandlung erfordern, können als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie, basierend auf einer angemessenen medizinischen Beurteilung, den Studienteilnehmer stark beeinträchtigen und eine internistische oder chirurgische Behandlung erforderlich machen, um eines der oben aufgeführten Behandlungsergebnisse zu verhindern.

In dieser Nutzenbewertung werden UE, schwere UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie UE von besonderem Interesse dargestellt. Ferner werden Analysen für häufige UE, schwere UE und SUE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) gemäß den Anforderungen der Modulvorlage präsentiert.

Die Erhebung der UE erfolgte in den Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 ab Studienbeginn und bis zu vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Hierfür wurden alle vom Patienten spontan berichteten UE erfasst. Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß Prüfplan und kann als valide angesehen werden.

In der Studie NPC-12G-2 erfolgte die Erhebung der UE ab Studienbeginn und bis hin zu 104 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Erfassung des Endpunkts erfolgte gemäß denselben Kriterien wie in Studie NPC-12G-1.

Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts UE werden in Tabelle 4-48 präsentiert.

Patientenrelevanz: Alle Arzneimittel üben neben erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist dabei abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Das Auftreten von UE kann zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der

Lebensqualität führen, wodurch UE direkten Einfluss auf den Patienten ausüben. Da die Verringerung unerwünschter Wirkungen, wie im IQWiG-Methodenpapier berichtet, „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind, werden UE grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet (IQWiG 2022).

Statistische Methoden

Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle (randomisierten) Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die Daten zur Effektivität vorliegen. Das Safety Analysis Set (SAS) umfasst alle (randomisierten) Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Analyse der Morbiditätspunkte erfolgt basierend auf dem FAS, die Auswertung der UE erfolgte auf Basis des SAS. Für diese Endpunkte werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von relativem Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) mit den jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) und p-Werten erfolgt anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wird zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.

Zusätzlich zur Auswertung des Anteils der Patienten mit Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA wird eine Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) durchgeführt. Das ANCOVA-Modell umfasst die Kovariablen Behandlung und mittlerer IFA-Gesamtscore zu Studienbeginn. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn und die Least-Square (LS)-Mean-Schätzer der Veränderung gegenüber Studienbeginn mit KI je Behandlungsgruppe werden präsentiert. Der Gruppenvergleich erfolgt anhand der LS-Mean-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz von statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden wird zusätzlich Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt. Liegt das 95 %-KI vollständig unter- bzw. oberhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bzw. $0,2$, wird der Behandlungsunterschied als klinisch relevant angesehen.

Die Auswertung der einarmigen Studie erfolgt anhand deskriptiver Statistiken.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Meta-Analyse der beiden RCT NPC-12G-1 und OSD-001-001 wurde aufgrund nicht hinreichender Homogenität der Messskalen der Morbiditätsendpunkte nicht durchgeführt.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen dieses Dossiers werden keine Sensitivitätsanalysen präsentiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die in Tabelle 4-12 aufgeführten Subgruppenmerkmale analysiert.

Tabelle 4-12: Nutzenbewertungsrelevante Subgruppen und deren Ausprägungen

Subgruppe	Ausprägung
Geschlecht	männlich weiblich
Alter	Kinder (≤ 18 Jahre) Erwachsene (> 18 Jahre)
Krankheitsschweregrad	schwer (vorbehandelt) leicht (nicht vorbehandelt)

Subgruppenanalysen werden jeweils für die vorrangig relevante Auswertung durchgeführt. Den Anforderungen der Dossiervorlage entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn mindestens zehn Patienten je Subgruppenausprägung in die Auswertung eingehen und in einer Subgruppenausprägung mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Für UE getrennt nach SOC und PT werden für SOC und PT, für die sich auf der Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt, Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zur Identifikation möglicher Effektmodifikatoren wird zunächst ein Interaktionstest durchgeführt. Zeigt der Interaktionstest eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen den Subgruppenausprägungen, werden die Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts getrennt nach Subgruppenausprägung dargestellt. Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion werden ergänzend in 0 abgelegt.

Für die einarmige Studie werden deskriptive Statistiken zu allen für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Subgruppen dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner

Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen dieses Dossiers werden keine indirekten Vergleiche präsentiert.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NPC-12G-1 ^a	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer 12/2015 bis 10/2016 Datenschnitt 21.10.2016	Hyftor 2 mg/g Gel Placebo Gel
OSD-001-001 ^b	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer 12/2013 bis 07/2014 Datenschnitt 30.09.2014	Hyftor 2 mg/g Gel in den Konzentrationen 0,05 %, 0,1 % und 0,2 % Placebo Gel

a: Patienten der Studie NPC-12G-1 hatten nach Studienende die Möglichkeit, in die offene, einarmige Studie NPC-12G-2 zu wechseln, um bis zur Markteinführung von Hyftor in Japan mit Hyftor 2 mg/g Gel behandelt zu werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

b: Die Studie OSD-001-001 war eine Dosisfindungsstudie, die neben der für die Nutzenbewertung relevanten Konzentration von 0,2 % Sirolimus auch die Konzentrationen 0,05 % und 0,1 % Sirolimus untersuchte.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-13 haben den Stand 03.07.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

In der bibliographischen Recherche (Cochrane Library, EMBASE und MEDLINE) am 03.07.2023 wurden insgesamt 61 Literaturstellen identifiziert. Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer verblieben 39 Literaturstellen. Nach Erstselektion dieser Literaturstellen anhand der Titel und der Zusammenfassungen verblieben 2 Literaturstellen zur Bewertung im Volltext. Gemäß der Ein-/Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-4) wurden 2 Publikationen eingeschlossen. In Abbildung 1 ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche dargestellt.

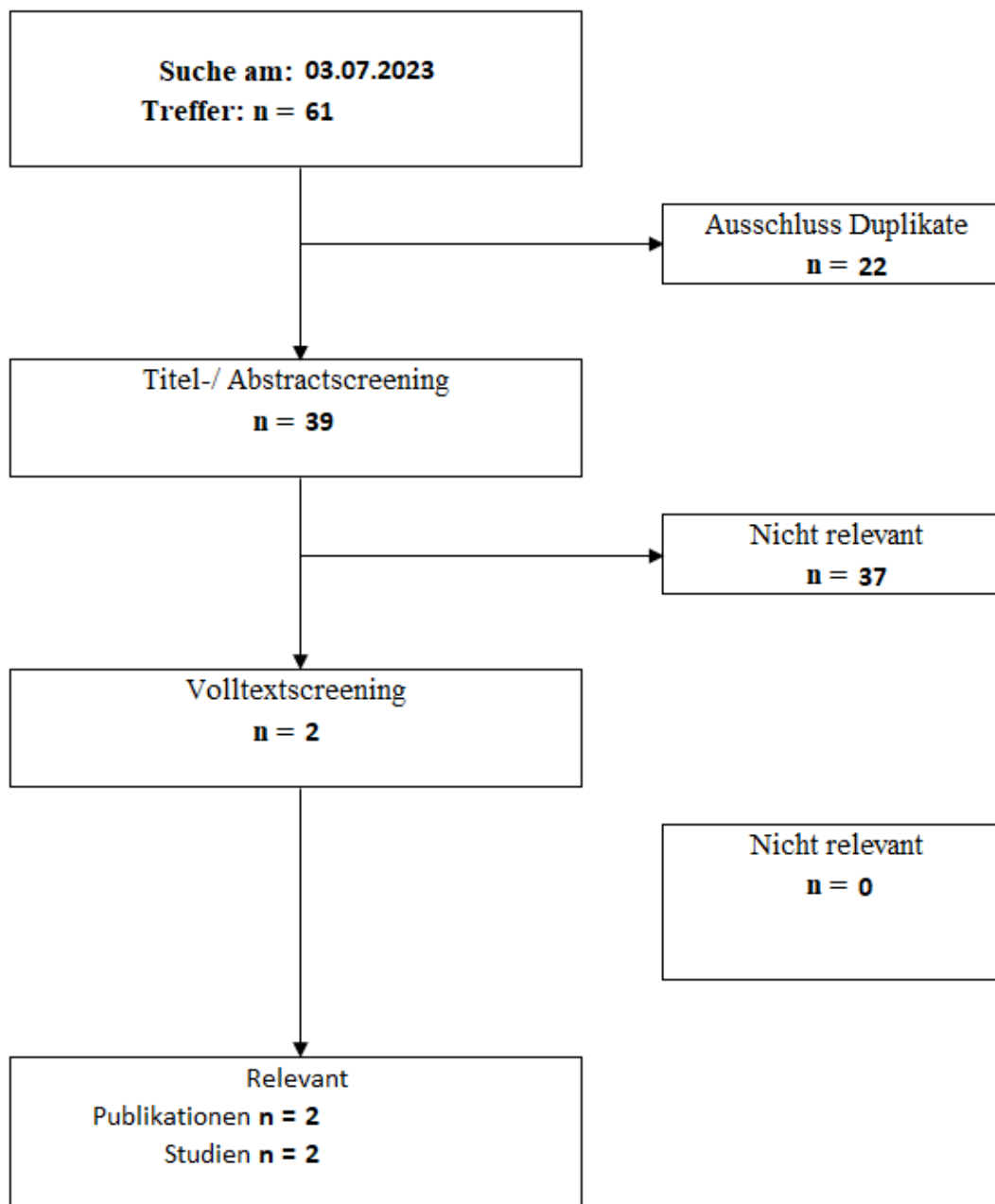


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studien- ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturre- cherche identi- fiziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ ab- gebrochen/ laufend)
NPC-12G-1 ^b	ClinicalTrials.gov: NCT02635789 (ClinicalTrialsGOV 2017) EU-CTR: nicht identifiziert WHO-ICTRP: NCT02635789 (WHO ICTRP 2017)	ja	Ja (Wataya- Kaneda et al. 2018)	abgeschlossen
OSD-001-001 ^c	ClinicalTrials.gov: nicht identifiziert EU-CTR: nicht identifiziert WHO-ICTRP: JPRN- UMIN000012420 (WHO ICTRP 2013)	ja	Ja (Wataya- Kaneda et al. 2017)	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studien-design und/oder -ergebnisse.

b: Patienten der Studie NPC-12G-1 hatten nach Studienende die Möglichkeit in die offene, einarmige Studie NPC-12G-2 zu wechseln, um bis zur Markteinführung von Hyftor in Japan mit Hyftor 2 mg/g Gel behandelt zu werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

c: Die Studie OSD-001-001 war eine Dosisfindungsstudie, die neben der für die Nutzenbewertung relevanten Konzentration von 0,2 % Sirolimus auch die Konzentrationen 0,05 % und 0,1 % Sirolimus untersuchte.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 03.07.2023 durchgeführt. Die Methodik der Recherche ist im Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben. Die detaillierte Suchstrategie und die Selektion der relevanten Treffer sind im Anhang 4-B und Anhang 4-D dokumentiert. Die Suche beim Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) am 03.07.2023 ergab keine Treffer mit Ergebnisberichten. Die Suche beim Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) am 03.07.2023 ergab keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-15 haben den Stand 03.07.2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-16 haben den Stand 03.07.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NPC-12G-1 ^e	ja	ja	nein	ja (Nobelpharma Co., Ltd. 2017, 2021)	ja (ClinicalTrials.gov 2017; WHO ICTRP 2017)	ja (Wataya-Kaneda et al. 2018)
OSD-001-001 ^f	ja	ja	nein	ja (Nobelpharma Co., Ltd. 2015)	ja (WHO ICTRP 2013)	ja (Wataya-Kaneda et al. 2017)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Patienten der Studie NPC-12G-1 hatten nach Studienende die Möglichkeit in die offene, einarmige Studie NPC-12G-2 zu wechseln, um bis zur Markteinführung von Hyftor in Japan mit Hyftor 2 mg/g Gel behandelt zu werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.</p> <p>f: Die Studie OSD-001-001 war eine Dosisfindungsstudie, die neben der für die Nutzenbewertung relevanten Konzentration von 0,2 % Sirolimus auch die Konzentrationen 0,05 % und 0,1 % Sirolimus untersuchte.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NPC-12G-1	RCT, placebokontrolliert, doppelblind, stratifiziert, parallel, multizentrisch	Patienten ab 3 Jahren mit definitiver Diagnose einer tuberösen Sklerose und drei oder mehr rötlichen Angiofibrom- Papeln im Gesicht zum Zeitpunkt des Screening	Hyftor 2 mg/g Gel (n = 30; 17 Erwachsene, 13 Kinder) Placebo (n = 32; 18 Erwachsene, 14 Kinder)	Studiendauer Run-in: bis zu fünf Wochen Behandlung: 12 Wochen Follow-up: vier Wochen Datenschnitt 21.10.2016	Ort Japan Zeitraum 12/2015 bis 10/2016	Primärer Endpunkt Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß IRC Patientenrelevante sekundäre End- punkte Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA, Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf, Verbesserung der Plaques auf dem Kopf, DLQI/CDLQI, UE
OSD-001-001 ^a	RCT, placebokontrolliert, doppelblind, stratifiziert, parallel	Patienten ab 3 Jahren mit definitiver Diagnose einer tuberösen Sklerose und drei oder mehr rötlichen Angiofibrom- Papeln im Gesicht zum Zeitpunkt des Screening	Hyftor 2 mg/g Gel (n = 8; 4 Erwachsene, 4 Kinder) Placebo (n = 12; 6 Erwachsene, 6 Kinder)	Studiendauer Run-in: bis zu vier Wochen Behandlung: 12 Wochen Follow-up: vier Wochen Datenschnitt 30.09.2014	Ort Japan Zeitraum 12/2013 bis 07/2014	Primärere Endpunkte Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 Patientenrelevante sekundäre Endpunkte UE
<p>a: Die Studie OSD-001-001 war eine Dosisfindungsstudie, die neben der für die Nutzenbewertung relevanten Konzentration von 0,2 % Sirolimus auch die Konzentrationen 0,05 % und 0,1 % Sirolimus untersuchte.</p> <p>CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index, DLQI: Dermatology Life Quality Index; IRC: Independent Review Committee; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
NPC-12G-1	125 mg Hyftor 2 mg/g Gel pro 50 cm ² betroffenes Hautareal zweimal täglich lokale Applikation	125 mg Placebo- Gel pro 50 cm ² betroffenes Hautareal zweimal täglich lokale Applikation	<ul style="list-style-type: none"> • Maximale tägliche Dosis in Abhängigkeit von Alter und BSA <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter ≤ 5 Jahre, BSA < 0,8 m²: maximale tägliche Dosis 400 mg ○ Alter 6 bis 11 Jahre, BSA ≥ 0,8 m² bis < 1,3 m²: maximale tägliche Dosis 600 mg ○ Alter ≥ 12 Jahre, BSA ≥ 1,3 m²: maximale tägliche Dosis 800 mg • Applikation morgens und abends; vergessene Applikationen am Morgen sollten nachgeholt werden, sofern dies vor dem Mittagessen geschah • Applikation zunächst auf faziale Angiofibrome gefolgt von Applikation auf hypomelanotische Maculae und Plaques auf dem Kopf, sofern die maximale tägliche Dosis nicht überschritten wurde
OSD-001-001	125 mg Hyftor 2 mg/g Gel pro 50 cm ² betroffenes Hautareal zweimal täglich lokale Applikation	125 mg Placebo- Gel pro 50 cm ² betroffenes Hautareal zweimal täglich lokale Applikation	<ul style="list-style-type: none"> • Maximale tägliche Dosis 375 mg • Applikation zunächst auf faziale Angiofibrome gefolgt von Applikation auf hypomelanotische Maculae, Plaques und Erytheme, sofern die maximale tägliche Dosis nicht überschritten wurde
BSA: Body Surface Area			

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Charakteristikum	Hyftor 2 mg/g Gel N = 30	Placebo N = 32
Geschlecht, n (%)		
Männlich	17 (56,7)	11 (34,4)
Weiblich	13 (43,3)	21 (65,6)
Alter, Jahre		
MW (SD)	21,6 (11,15)	23,3 (12,61)
Median (Min, Max)	20,5 (7, 48)	20,0 (3, 53)
Altersgruppe, n (%)		
3 – 5 Jahre	0	0
6 – 11 Jahre	6 (20,0)	6 (18,8)
12 – 18 Jahre	7 (23,3)	8 (25,0)
19 Jahre oder älter	17 (56,7)	18 (56,3)
Kinder (≤ 18 Jahre)	13 (43,3)	14 (43,8)
Erwachsene (> 18 Jahre)	17 (56,7)	18 (56,3)
Körpergröße, cm		
MW (SD)	156,83 (14,652)	156,21 (14,002)
Median (Min, Max)	160,50 (120,8, 175,8)	158,55 (111,9, 174,0)
Körpergewicht, kg		
MW (SD)	49,34 (14,646)	53,67 (17,394)
Median (Min, Max)	52,15 (20,6, 79,7)	53,30 (22,0, 88,8)
Genetische Diagnose, n (%)		
Ja	0	1 (3,1)
Nein	30 (100,0)	31 (96,9)
TSC1-Mutation, n (%)		
Ja	-	0
Nein	-	1 (100,0)
TSC2-Mutation, n (%)		
Ja	-	0
Nein	-	1 (100,0)
Intellektuelle Beeinträchtigung, n (%)		
Ja	14 (46,7)	12 (37,5)
Nein	16 (53,3)	20 (62,5)
Epilepsie, n (%)		
Ja	21 (70,0)	16 (50,0)
Nein	9 (30,0)	16 (50,0)
Vorbehandlung mit mTOR-Inhibitor, n (%)		
Ja	7 (23,3)	11 (34,4)
Nein	23 (76,7)	21 (65,6)

Charakteristikum	Hyftor 2 mg/g Gel N = 30	Placebo N = 32
Vorbehandlung mit externem Tacrolimus, n (%)		
Ja	0	0
Nein	30 (100,0)	32 (100,0)
mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; TSC: Tuberöse Sklerosekomplex		

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, FAS)

Charakteristikum	Hyftor 2 mg/g Gel ^a N = 8		Placebo N = 12	
	Erwachsene N = 4	Kinder N = 4	Erwachsene N = 6	Kinder N = 6
Geschlecht, n (%)				
Männlich	0 (0,0)	1 (25,0)	3 (50,0)	3 (50,0)
Weiblich	4 (100,0)	3 (75,0)	3 (50,0)	3 (50,0)
Alter, Jahre				
MW (SD)	27,8 (7,63)	10,5 (4,8)	29,0 (10,18)	9,0 (2,9)
Median (Min, Max)	27,5 (19, 37)	9,5 (6, 17)	28,5 (19, 42)	8,0 (6, 13)
Körpergröße, cm				
MW (SD)	160,35 (4,740)	132,50 (10,294)	160,93 (12,008)	132,92 (16,645)
Median (Min, Max)	160,25 (155,1, 165,8)	134,40 (120,2, 141,0)	163,50 (144,0, 175,0)	131,35 (115,0, 153,0)
Körpergewicht, kg				
MW (SD)	50,28 (3,629)	26,53 (4,901)	53,90 (7,068)	30,45 (13,672)
Median (Min, Max)	49,75 (46,6, 55,0)	25,95 (21,2, 33,0)	54,30 (41,7, 62,0)	26,65 (17,8, 53,0)
Intellektuelle Beeinträchtigung, n (%)				
Ja	1 (25,0)	1 (25,0)	3 (50,0)	2 (33,3)
Nein	3 (75,0)	3 (75,0)	3 (50,0)	4 (66,7)
Epilepsie, n (%)				
Ja	2 (50,0)	3 (75,0)	3 (50,0)	6 (100,0)
Nein	2 (50,0)	1 (25,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
a: Studienarm mit Hyftor 2 mg/g Gel				
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TSC: Tuberöse Sklerosekomplex				

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (TSC-Symptome zum Zeitpunkt des Screenings) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Symptom	Hyftor 2 mg/g Gel N = 30	Placebo N = 32
Hauptmerkmale (Major Manifestation), n (%)		
Hypomelanotische Maculae (≥ 3 , ≥ 5 cm Durchmesser)	21 (70,0)	27 (84,4)
Angiofibrome (≥ 3) oder fibröse Stimplaques	30 (100,0)	32 (100,0)
Unguale Fibrome (≥ 2)	16 (53,3)	14 (43,8)
Shagreen-Fleck	20 (66,7)	26 (81,3)
Multiple Hamartome der Retina	10 (33,3)	12 (37,5)
Kortikale Dysplasien	17 (56,7)	22 (68,8)
Subependymale Noduli	22 (73,3)	24 (75,0)
Subependymales Riesenzellastrozytom	4 (13,3)	3 (9,4)
Kardiales Rhabdomyom	7 (23,3)	9 (28,1)
Lymphangioliomyomatose	5 (16,7)	8 (25,0)
Angiomyolipome (≥ 2)	23 (76,7)	18 (56,3)
Nebenmerkmale (Minor Manifestation), n (%)		
Confetti-Hautläsionen	1 (3,3)	3 (9,4)
Zahnschmelzgrübchen (≥ 3)	12 (40,0)	8 (25,0)
Intraorale Fibrome (≥ 2)	5 (16,7)	4 (12,5)
Achromatischer Retinafleck	2 (6,7)	1 (3,1)
Multiple Nierenzysten	6 (20,0)	5 (15,6)
Nicht-renale Hamartome	5 (16,7)	10 (31,3)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Studie NPC-12G-1

Bei der Studie NPC-12G-1 handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Parallelstudie, die Hyftor 2 mg/g Gel bei Erwachsenen und Kindern mit fazialen

Angiofibromen, hypomelanotischen Maculae und Plaques auf dem Kopf, die mit dem tuberösen Sklerosekomplex assoziiert sind, mit Placebo verglichen.

Das zu bewertende Arzneimittel wurde zweimal täglich (morgens und abends) auf faciale Angiofibrome, hypomelanotische Maculae und Plaques auf dem Kopf aufgetragen, wobei eine Applikation auf hypomelanotische Maculae und Plaques nur zulässig war, sofern die maximale tägliche Dosis nicht überschritten wurde (siehe Tabelle 4-19). Wurde die morgendliche Dosis vergessen und das bis Mittag bemerkt, war die Applikation unmittelbar nachzuholen. Die zu applizierende Menge betrug 125 mg Hyftor 2 mg/g Gel pro 50 cm² betroffenes Hautareal und sollte die maximale tägliche Dosis nicht überschreiten. Die Behandlung mit Placebo wurde analog durchgeführt.

Nach einer bis zu fünf Wochen andauernden Run-in-Phase wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (Kinder [≤ 18 Jahre] vs. Erwachsene [> 18 Jahre]). Die geplante Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Anschließend erfolgte eine Follow-up-Untersuchung vier Wochen nach Beendigung der Behandlung.

Primärer Endpunkt der Studie NPC-12G-1 war die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 beurteilt durch das IRC. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA, Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf und Verbesserung der Plaques auf dem Kopf, DLQI/CDLQI sowie UE.

Nach dem Ende der Studie NPC-12G-1 konnten die Patienten in die einarmige Studie NPC-12G-2 wechseln, um bis zur Markteinführung von Hyftor 2 mg/g Gel in Japan mit Hyftor 2 mg/g Gel behandelt zu werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studiendaten lassen einen Rückschluss auf die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel über einen längeren Zeitraum zu und unterstützen damit die Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen und Nutzen von Hyftor 2 mg/g Gel in der Indikation der Angiofibrome in Verbindung mit tuberöser Sklerose.

Studie OSD-001-001

Die Studie OSD-001-001 war eine Dosisfindungsstudie, die neben der für die Nutzenbewertung relevanten Konzentration von 0,2 % Sirolimus auch die Konzentrationen 0,05 % und 0,1 % Sirolimus untersuchte. Im Weiteren wird ausschließlich auf die Ergebnisse des nutzbewertungsrelevanten Vergleichs von 0,2 % Sirolimus (im Weiteren: Hyftor 2 mg/g) und Placebo eingegangen.

Bei der Studie OSD-001-001 handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Parallelstudie, die Hyftor 2 mg/g Gel bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit facialen Angiofibromen, hypomelanotischen Maculae und Plaques auf dem Kopf, die mit dem tuberösen Sklerosekomplex assoziiert sind, mit Placebo verglichen.

Das zu bewertende Arzneimittel wurde zweimal täglich (morgens und abends) auf faziale Angiofibrome, hypomelanotische Maculae und Plaques auf dem Kopf aufgetragen, wobei eine Applikation auf hypomelanotische Maculae und Plaques nur zulässig war, sofern die maximale tägliche Dosis nicht überschritten wurde (siehe Tabelle 4-19). Die zu applizierende Menge betrug 125 mg Hyftor 2 mg/g Gel pro 50 cm² betroffenes Hautareal und sollte die maximale tägliche Dosis nicht überschreiten. Die Behandlung mit Placebo wurde analog durchgeführt.

Nach einer bis zu vier Wochen andauernden Run-in-Phase wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert: Für jede untersuchte Konzentration (0,05 %, 0,1 % und 0,2 % Sirolimus) wurden vier Erwachsene und vier Kinder auf die Behandlung mit Sirolimus und zwei Erwachsene und zwei Kinder auf die Behandlung mit Placebo randomisiert. Die geplante Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Anschließend erfolgte eine Follow-up-Untersuchung vier Wochen nach Beendigung der Behandlung.

Primärer Endpunkt der Studie OSD-001-001 war die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 beurteilt durch die Prüfarzte. Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt waren UE.

Studienpopulation

Studie NPC-12G-1

In die Studie NPC-12G-1 wurden insgesamt 62 Patienten randomisiert. Dem Hyftor-Arm wurden 30 Patienten und dem Placebo-Arm 32 Patienten zugeteilt. Alle 62 Patienten wurden behandelt und bilden somit das FAS als auch das SAS.

In der Hyftor-Gruppe waren 56,7 % der Patienten männlich und 43,3 % der Patienten weiblich. In der Placebo-Gruppe waren 34,4 % der Patienten männlich und 65,6 % der Patienten weiblich. Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn betrug in der Hyftor-Gruppe 21,6 Jahre (Median: 20,5 Jahre) und in der Placebo-Gruppe 23,3 Jahre (Median: 20,0 Jahre). Kein Patient war bei Studieneinschluss zwischen drei und fünf Jahre alt, jeweils sechs Patienten in beiden Gruppen waren zwischen sechs und elf Jahre alt, 17 Patienten (Hyftor-Gruppe) bzw. 18 Patienten (Placebo-Gruppe) waren zwölf bis einschließlich 18 Jahre alt. Insgesamt waren 13 Patienten (43,4 %) der Hyftor-Gruppe und 14 Patienten (43,8 %) der Placebo-Gruppe Kinder (≤ 18 Jahre) und 17 Patienten (56,7 %) der Hyftor-Gruppe bzw. 18 Patienten (56,3 %) der Placebo-Gruppe Erwachsene (> 18 Jahre). Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten betrug 49,3 kg (Hyftor-Gruppe) bzw. 53,7 kg (Placebo-Gruppe), der Median lag bei 52,2 kg bzw. 53,3 kg.

Eine genetische Diagnose lag bei einem Patienten der Placebo-Gruppe vor, wobei in diesem einen Fall eine TSC1-Mutation nachgewiesen werden konnte. Eine intellektuelle Beeinträchtigung wiesen 14 Patienten (46,7 %) der Hyftor-Gruppe bzw. zwölf Patienten (50,0 %) der Placebo-Gruppe auf, 21 Patienten (70,0 %) bzw. 16 Patienten (50,0 %) hatten Epilepsie. Eine Vorbehandlung mit einem mTOR-Inhibitor hatten sieben Patienten (23,3 %) bzw. elf Patienten (34,4 %) erhalten, eine Vorbehandlung mit externem Tacrolimus hatte kein Patient erhalten.

Alle Studienpatienten in beiden Behandlungsgruppen hatten mehr als drei Angiofibrome oder fibröse Stirnplaques. Weitere häufige Hauptmerkmale der tuberösen Sklerose waren subependymale Noduli (Hyftor-Gruppe: 73,3 %; Placebo-Gruppe: 75,0 %), Shagreen-Flecken (Hyftor-Gruppe: 66,7 %; Placebo-Gruppe: 81,3 %), kortikale Dysplasien (Hyftor-Gruppe: 56,7 %; Placebo-Gruppe: 68,8 %), Angiomyolipome (Hyftor-Gruppe: 76,7 %; Placebo-Gruppe: 56,3 %), zwei oder mehr ungleiche Fibrome (Hyftor-Gruppe: 53,3 %; Placebo-Gruppe: 43,8 %) sowie hypomelanotische Maculae auf dem Kopf (Hyftor-Gruppe: 70,0 %; Placebo-Gruppe: 84,4 %). Häufigste Nebenmerkmalen waren Zahnschmelzgrübchen (Hyftor-Gruppe: 40,0 %; Placebo-Gruppe: 25,0 %), multiple Nierenzysten (Hyftor-Gruppe: 20,0 %; Placebo-Gruppe: 15,6 %) und nicht-renale Hamartome (Hyftor-Gruppe: 16,7 %; Placebo-Gruppe: 31,3 %).

Studie OSD-001-001

In die Studie NPC-12G-1 wurden insgesamt 36 Patienten randomisiert. Dem für die Nutzenbewertung relevanten Hyftor-Arm wurden acht Patienten und dem Placebo-Arm zwölf Patienten zugeteilt. Alle 20 Patienten wurden behandelt und bilden somit das FAS wie auch das SAS.

In der Hyftor-Gruppe waren 12,5 % der Patienten männlich und 87,5 % der Patienten weiblich. In der Placebo-Gruppe waren 50,0 % der Patienten männlich und 50,0 % der Patienten weiblich. Insgesamt waren vier Patienten (50,0 %) der Hyftor-Gruppe und sechs Patienten (50,0 %) der Placebo-Gruppe Kinder (≤ 18 Jahre) und vier Patienten (50,0 %) der Hyftor-Gruppe bzw. sechs Patienten (50,0 %) der Placebo-Gruppe Erwachsene (> 18 Jahre). Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn betrug in der Hyftor-Gruppe 27,8 Jahre (Median: 27,5 Jahre) bei Erwachsenen und 10,5 Jahre (Median: 9,5 Jahre) bei Kindern und in der Placebo-Gruppe 29,0 Jahre (Median: 28,5 Jahre) bei Erwachsenen und 9,0 Jahre (Median: 8,0 Jahre) bei Kindern. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten betrug 50,28 kg bei Erwachsenen und 26,53 kg bei Kindern (Hyftor-Gruppe) bzw. 53,90 kg bei Erwachsenen und 30,45 kg bei Kindern (Placebo-Gruppe), der Median lag bei 49,75 kg und 25,95 kg bzw. 54,30 kg und 26,65 kg.

Eine intellektuelle Beeinträchtigung wiesen zwei Patienten (25,0 %) der Hyftor-Gruppe und fünf Patienten (41,7 %) der Placebo-Gruppe auf, fünf Patienten (62,5 %) bzw. neun Patienten (75,0 %) hatten Epilepsie.

Übertragbarkeit auf den deutsche Versorgungskontext

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

Das zeigt insbesondere ein Vergleich zwischen den Studienpatienten und den Patienten einer zweijährigen deutschen Beobachtungsstudie (Ebrahimi-Fakhari et al. 2018), deren Ziel es war, die TSC-Inzidenz in Deutschland zu erfassen und Daten zu deutschen Patienten (u. a. Alter bei

Diagnose und klinische Charakteristika) zu generieren. Mehr als die Hälfte der deutschen TSC-Patienten (50/86; 58,2 %) hatte eine kutane Beteiligung, insbesondere hypomelanotische Maculae auf dem Kopf (46/50; 92 %). Auch die TSC-Inzidenz (1:6.700 bis 1:13.520 TSC-Fälle) unterscheidet sich zwischen Japan und Deutschland kaum. Die Behandlung der TSC und ihrer Komplikationen erfolgt unabhängig vom Diagnosezeitpunkt länder- und regionenübergreifend nach einem internationalen Konsensus, dessen Empfehlungen sich für Japan und Deutschland nicht unterscheiden (Northrup und Krueger 2013a; Northrup et al. 2021). Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die in der Studie durchgeführten Behandlungsmodalitäten und die entsprechenden Standards den Anforderungen des deutschen Versorgungskontextes entsprechen.

Die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 sind deshalb uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NPC-12G-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
OSD-001-001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierungssequenz für die Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung der Patienten erfolgte durch einen Zuteilungsmanager, der die Studienmedikation entsprechend eines speziellen Allokations-Manuals randomisiert zuteilte. Der Randomisierungsplan sowie die verwendeten elektronischen Dateien und sonstigen Dokumente wurden versiegelt, sicher aufbewahrt und vom Zuteilungsmanager bis zur Entblindung kontrolliert. Behandelnde Ärzte, IRC-Beurteiler (Studie NPC-12G-1) und Patienten waren für die Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Die Berichterstattung der Ergebnisse

erfolgte wie geplant. Weitere Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Das Verzerrungspotential der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 auf Studienebene wird deshalb jeweils als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome	Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA	Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf	Verbesserung der Plaques auf dem Kopf	UE
NPC-12G-1	ja ^a	ja	ja	ja	ja	ja
OSD-001-001	ja ^a	ja	nein	nein	nein	ja

a: Erhoben über UE
IFA: Index for Facial Angiofibromas; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-1	Die Gesamtmortalität war kein prädefinierter Endpunkt der Studie NPC-12G-1. Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Erhebung der UE erfasst. Die Mortalität wurde post hoc auf Basis des SAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.

Studie	Operationalisierung
OSD-001-001	Die Gesamtmortalität war kein prädefinierter Endpunkt der Studie OSD-001-001. Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Erhebung der UE erfasst. Die Mortalität wurde post hoc auf Basis des SAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NPC-12G-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OSD-001-001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 waren verblindet und das Intention to treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im Rahmen der Erfassung der UE erhoben und post hoc analysiert. Die Erfassung von UE erfolgte gemäß Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Bei der Mortalität handelt es sich um ein objektiv feststellbares Ereignis, sodass eine Verzerrung aufgrund der indirekten Erfassung über die UE nicht zu erwarten ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Mortalität wird deshalb jeweils als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Mortalität				
0/30 (0,0)	0/32 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set				

In der Studie NPC-12G-1 verstarb kein Patient.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Mortalität				
0/8 (0,0)	0/12 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set				

In der Studie OSD-001-001 verstarb kein Patient.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Aufgrund der methodischen Unterschiede in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen, vergleichenden Studien wurde keine Metaanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von kombinierte Verbesserung der Angiofibrome

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-1	<p>Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß IRC war der primäre Endpunkt der Studie NPC-12G-1. Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome umfasst die Einzelkomponenten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und • Verbesserung in der Röte der Angiofibrome. <p>Die Beurteilung der Verbesserung erfolgte auf der Basis von Fotografien durch das IRC. Die Verbesserung wurde mittels eines Scorings von 3 (deutlich verbessert), 2 (verbessert), 1 (leicht verbessert), 0 (unverändert), -1 (leicht exazerbiert) und -2 (exazerbiert) bewertet (siehe Tabelle 4-7).</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 8, zum Behandlungsende (Woche 12) und 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung (Follow-up) erhoben.</p> <p>Die Verbesserung wird gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).</p> <p>Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wurde auf Basis des FAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.</p> <p>Ergänzend werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten sowie die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit jeweiligem Behandlungsergebnis zu Woche 12 dargestellt.</p>
OSD-001-001	<p>Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie OSD-001-001. Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome umfasst die Einzelkomponenten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und • Verbesserung in der Röte der Angiofibrome. <p>Die Beurteilung der Verbesserung erfolgte auf der Basis der drei größten Tumoren an voneinander entfernten Stellen aus isolierten Papeln mit einem Längsdurchmesser von mindestens 2 mm und Röte durch die Prüfer. Die Verbesserung wurde mittels eines</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Scorings von 4 (deutlich verbessert in Größe und Röte) bis -2 (exazerbiert in Größe und Röte) bewertet (siehe Tabelle 4-8).</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Studienbeginn, Woche 2, Woche 4, Woche 8, zum Behandlungsende (Woche 12) und 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung (Follow-up) erhoben.</p> <p>Die Verbesserung wird gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 1,5 (verbessert) oder höher.</p> <p>Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wurde auf Basis des FAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.</p> <p>Ergänzend werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten sowie die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit jeweiligem Behandlungsergebnis zu Woche 12 dargestellt.</p>
FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NPC-12G-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OSD-001-001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im FAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wird deshalb jeweils als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome					
Woche 4	6/30 (20,0)	0/32 (0,0)	17,24 [0,93; 320,99] p=0,0563	13,85 [0,81; 235,61] p=0,0691	20,00 [5,08; 34,92] p=0,0086
Woche 8	13/30 (43,3)	0/32 (0,0)	50,14 [2,81; 894,98] p=0,0078	28,77 [1,79; 463,35] p=0,0178	43,33 [25,39; 61,28] p<0,0001
Woche 12	18/30 (60,0)	0/32 (0,0)	96,20 [5,38; 1720,28] p=0,0019	39,43 [2,48; 626,22] p=0,0092	60,00 [42,24; 77,76] p<0,0001
Follow-up	3/30 (10,0)	0/32 (0,0)	8,27 [0,41; 167,24] p=0,1684	7,46 [0,40; 138,54] p=0,1777	10,00 [-1,89; 21,89] p=0,0994
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Die Angiofibrome verbesserten sich in der Hyftor-Gruppe rasch; schon nach vier Wochen wurde bei jedem fünften Studienteilnehmer gemäß IRC-Beurteilung eine Verbesserung registriert. Die Verbesserungsrate steigerte sich bis Woche 8 auf 43,3 % und erreichte zu Woche 12 insgesamt 60,0 %. In der Kontrollgruppe wurde dagegen bei keinem Patienten zu keinem Zeitpunkt eine kombinierte Verbesserung der Angiofibrome beobachtet.

Das RR für eine kombinierte Verbesserung der Angiofibrome betrug nach 12 Wochen 39,43 (95 %-KI: [2,48; 626,22], p=0,0092) zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel. Bereits zu Woche 8 wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel beobachtet (RR: 28,77 [95 %-KI: 1,79; 463,35], p=0,0178). Nach Absetzen der Hyftor-Behandlung (Follow-up) nahm der Anteil der Patienten mit kombinierter Verbesserung der Angiofibrome deutlich ab.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und Verbesserung in der Röte der Angiofibrome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung in der Größe der Angiofibrome					
Woche 4	7/30 (23,3)	0/32 (0,0)	20,74 [1,13; 381,39] p=0,0412	15,98 [0,95; 268,10] p=0,0540	23,33 [7,69; 38,97] p=0,0035
Woche 8	13/30 (43,3)	1/32 (3,1)	23,71 [2,85; 197,15] p=0,0034	13,87 [1,93; 99,64] p=0,0090	40,21 [21,48; 58,94] p<0,0001
Woche 12	18/30 (60,0)	1/32 (3,1)	46,50 [5,58; 387,83] p=0,0004	19,20 [2,73; 135,10] p=0,0030	56,88 [38,34; 75,41] p<0,0001
Follow-up	3/30 (10,0)	0/32 (0,0)	8,27 [0,41; 167,24] p=0,1684	7,46 [0,40; 138,54] p=0,1777	10,00 [-1,89; 21,89] p=0,0994
Verbesserung in der Röte der Angiofibrome					
Woche 4	3/30 (10,0)	0/32 (0,0)	8,27 [0,41; 167,24] p=0,1684	7,46 [0,40; 138,54] p=0,1777	10,00 [-1,89; 21,89] p=0,0994
Woche 8	9/30 (30,0)	0/32 (0,0)	28,72 [1,59; 519,68] p=0,0230	20,25 [1,23; 333,14] p=0,0353	30,00 [13,24; 46,76] p=0,0004
Woche 12	12/30 (40,0)	0/32 (0,0)	43,92 [2,46; 785,37] p=0,0101	26,64 [1,65; 430,79] p=0,0208	40,00 [22,24; 57,76] p<0,0001
Follow-up	3/30 (10,0)	0/32 (0,0)	8,27 [0,41; 167,24] p=0,1684	7,46 [0,40; 138,54] p=0,1777	10,00 [-1,89; 21,89] p=0,0994
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Die Auswertungen der Einzelkomponenten zeigen zum Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome analoge Ergebnisse.

Die Größe der Angiofibrome verbesserte sich in der Hyftor-Gruppe rasch; schon nach vier Wochen wurde bei 23,3 % der Studienteilnehmer gemäß IRC-Beurteilung eine Verbesserung der Größe registriert. Die Verbesserungsrate steigerte sich bis Woche 8 auf 43,3 % und erreichte zu Woche 12 insgesamt 60,0 %. In der Kontrollgruppe wurde lediglich bei einem

Patienten zu den Zeitpunkten Woche 8 und Woche 12 eine Verbesserung in der Größe der Angiofibrome beobachtet.

Das RR für eine Verbesserung in der Größe der Angiofibrome betrug nach 12 Wochen 19,20 (95 %-KI: [2,73; 135,10], $p=0,0030$) zugunsten von Hyftor. Auch zu Woche 8 wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor beobachtet (RR: 13,87 [95 %-KI: 1,93; 99,64], $p=0,0090$). Nach Absetzen der Hyftor-Behandlung (Follow-up) nahm der Anteil der Patienten mit Verbesserung in der Größe der Angiofibrome deutlich ab.

Die Verbesserung in der Röte der Angiofibrome zeigte sich in der Hyftor-Gruppe ebenfalls rasch; nach vier Wochen wurde bei jedem zehnten Studienteilnehmer gemäß IRC-Beurteilung eine Verbesserung registriert. Die Verbesserungsrate steigerte sich bis Woche 8 auf 30,0 % und erreichte zu Woche 12 insgesamt 40,0 %. In der Kontrollgruppe wurde dagegen bei keinem Patienten zu keinem Zeitpunkt eine Verbesserung in der Röte der Angiofibrome beobachtet.

Das RR für eine Verbesserung in der Röte der Angiofibrome betrug nach 12 Wochen 26,64 (95 %-KI: [1,65; 430,79], $p=0,0208$) zugunsten von Hyftor. Auch zu Woche 8 wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor beobachtet (RR: 20,25 [95 %-KI: 1,23; 333,14], $p=0,0353$). Nach Absetzen der Behandlung (Follow-up) nahm der Anteil der Patienten mit Verbesserung in der Röte der Angiofibrome deutlich ab.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
	3	2	1	0	-1	-2	nicht bewertet
Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome zu Woche 12 (deskriptive Darstellung)							
Hyftor 2 mg/g	5/30 (16,7)	13/30 (43,3)	11/30 (36,7)	1/30 (3,3)	0	0	0
Placebo	0	0	5/32 (15,6)	26/32 (81,3)	0	0	1/32 (3,1)
Scoring: 3 = deutlich verbessert, 2 = verbessert, 1 = leicht verbessert, 0 = unverändert, -1 = leicht exazerbiert, -2 = exazerbiert							
FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im FAS; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis							

Unter der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel erreichten bis Woche 12 fünf Patienten eine deutliche Verbesserung und 13 Patienten eine Verbesserung. Weitere elf Patienten zeigten eine leichte Verbesserungen und bei einem Patienten war der Zustand unverändert.

In der Placebo-Gruppe wurde weder eine deutliche Verbesserung noch eine Verbesserung beobachtet. Bei fünf Patienten wurde eine leichte Verbesserung erreicht, bei 26 Patienten war der Zustand unverändert und ein Patient konnte nicht bewertet werden.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12					
Woche 12	8/8 (100,0)	3/12 (25,0)	46,14 [2,07; 1028,77] p=0,0156	3,57 [1,47; 8,69] p=0,0050	75,00 [46,62; 103,38] p<0,0001
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 12 wurde bei allen Patienten in der Hyftor-Gruppe eine Verbesserung der Angiofibrome registriert. In der Kontrollgruppe wurde dagegen nur bei 25,0 % der Patienten eine kombinierte Verbesserung beobachtet.

Das RR für eine kombinierte Verbesserung der Angiofibrome betrug nach 12 Wochen 3,57 (95 %-KI: [1,47; 8,69], p=0,0050) zugunsten von Hyftor.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Verbesserung in der Größe des Tumors und Verbesserung in der Röte der Angiofibrome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung in der Größe der Angiofibrome					
Woche 12	7/8 (87,5)	3/12 (25,0)	21,00 [1,78; 248,12] p=0,0156	3,50 [1,26; 9,65] p=0,0155	62,50 [28,95; 96,05] p=0,0003
Verbesserung in der Röte der Angiofibrome					
Woche 12	4/8 (50,0)	0/12 (0,0)	25,00 [1,11; 562,86] p=0,0428	13,24 [0,81; 215,23] p=0,0695	50,00 [15,70; 84,30] p=0,0042
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Die Auswertungen der Einzelkomponenten zeigen zum Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome analoge Ergebnisse.

Eine Verbesserung in der Größe der Angiofibrome wurde zu Woche 12 bei 87,5 % der Patienten in der Hyftor-Gruppe und bei 25,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe registriert.

Das RR für eine Verbesserung in der Größe der Angiofibrome betrug nach 12 Wochen 3,50 (95 %-KI: [1,26; 9,65], $p=0,0155$) zugunsten von Hyftor.

Eine Verbesserung in der Röte der Angiofibrome wurde zu Woche 12 bei 50,0 % der Patienten in der Hyftor-Gruppe und bei keinem der Patienten in der Placebo-Gruppe registriert.

Das RR für eine Verbesserung in der Größe der Angiofibrome betrug nach 12 Wochen 13,24 (95 %-KI: [0,81; 215,23], $p=0,0695$).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, FAS)

Endpunkt Behandlung	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)												
		4	3,5	3	2,5	2	1,5	1	0,5	0	-0,5	-1	-1,5	-2
Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome zu Woche 12 (deskriptive Darstellung)														
Hyftor 2 mg/g	8	0	0	2	0	1	5	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	12	0	0	0	1	0	2	1	2	2	0	3	0	1
Scoring: 4 = deutlich verbessert in Größe und Röte bis -2 = exazerbiert in Größe und Röte FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten im FAS; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis														

In der Studie OSD-001-001 erreichten zu Woche 12 unter der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel zwei Patienten eine deutliche Verbesserung und sechs Patienten eine Verbesserung. Bei keinem Patienten war der Zustand unverändert oder verschlechtert.

In der Placebo-Gruppe erreichten drei Patienten eine Verbesserung. Bei zwei Patienten wurde eine leichte Verbesserung erreicht, bei zwei Patienten war der Zustand unverändert und vier Patient wiesen eine Verschlechterung auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Aufgrund der methodischen Unterschiede in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen, vergleichenden Studien, wurde keine Metaanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-1	<p>Die Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA wurde für die Studie NPC-12G-1 post hoc ausgewertet. Der IFA ist ein 20 Punkte Scoring-System zur Beurteilung der Größe, Röte und des Ausmaßes von Angiofibromen anhand von acht Items. Der IFA-Gesamtscore ergibt sich aus der Addition der Scores in den einzelnen Items und nimmt Werte zwischen null und 20 Punkten an. Höhere Werte stehen dabei für eine ausgeprägtere Krankheitslast, d. h. größere betroffene Bereiche, größere Läsionen und dunklere/sichtbarere Läsionen.</p> <p>Die Beurteilung der Angiofibrome gemäß IFA erfolgte auf Basis von Fotografien durch das IEC. Die Mitglieder des IEC waren hinsichtlich der Patienten, der Behandlung und der zu beurteilenden Visiten verblindet und führten die Beurteilung unabhängig voneinander durch. Je Patient und Erhebungszeitpunkt wurde der IFA-Gesamtscore als Mittelwert aus den einzelnen Beurteilungen der IEC-Mitglieder ermittelt.</p> <p>Der Endpunkt wurde post hoc basierend auf der Bestimmung des IFA-Gesamtscores zu Studienbeginn und zum Behandlungsende (Woche 12) ausgewertet.</p> <p>Die Verbesserung ist definiert als jede Verbesserung des IFA-Gesamtscores zum Behandlungsende (Woche 12) gegenüber Studienbeginn.</p> <p>Die Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA wurde auf Basis des FAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.</p> <p>Ergänzend wurde die Veränderung gegenüber Studienbeginn mittels ANCOVA ausgewertet. Das ANCOVA-Modell umfasst die Kovariablen Behandlung und mittlerer IFA-Gesamtscore zu Studienbeginn. Die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, MW mit SD zu Studienbeginn und die LS-Mean-Schätzer der Veränderung gegenüber Studienbeginn mit KI je Behandlungsgruppe werden präsentiert. Der Gruppenvergleich erfolgte anhand der LS-Mean-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz von statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden wird zusätzlich Hedges'g mit 95 %-KI dargestellt. Außerdem wird die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn je Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt anhand deskriptiver Statistiken ergänzend dargestellt.</p>
OSD-001-001	Endpunkt nicht erhoben
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; IEC: Independent Evaluation Committee; IFA: Index for Facial Angiofibromas; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NPC-12G-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OSD-001-001	Endpunkt nicht erhoben					
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie NPC-12G-1 waren die Endpunkterheber verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im FAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten post hoc, können aber dennoch als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA wird in der Studie NPC-12G-1 deshalb als niedrig eingestuft.

In der Studie OSD-001-001 wurde der Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA nicht erhoben.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA					
Woche 12	28/30 (93,3)	10/32 (31,3)	30,80 [6,11; 155,27] p≤0,0001	2,99 [1,77; 5,04] p≤0,0001	62,08 [43,71; 80,46] p≤0,0001
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur. FAS: Full Analysis Set; IFA: Index for Facial Angiofibromas; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Eine Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA zu Woche 12 gegenüber Studienbeginn wiesen 93,3 % der Patienten im Hyftor-Arm und 31,3 % der Patienten in der Kontrollgruppe auf. Das RR für eine Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA betrug nach 12 Wochen 2,99 (95 %-KI: [1,77; 5,04], p≤0,0001) zugunsten von Hyftor

Tabelle 4-40: Ergebnisse für IFA-Gesamtscore Veränderung gegenüber Studienbeginn (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g			Placebo			Hyftor 2 mg/g vs. Placebo
	N	Studienbeginn MW (SD)	Veränderung gegen- über Studienbeginn LS-Mean [95 %-KI]	N	Studienbeginn MW (SD)	Veränderung gegen- über Studienbeginn LS-Mean [95 %-KI]	LS-Mean Differenz [95 %-KI], p-Wert
IFA-Gesamtscore Veränderung gegenüber Studienbeginn (ANCOVA)							
Woche 12	30	12,1 (3,69)	7,55 [6,76; 8,34]	32	9,9 (3,43)	11,39 [10,62; 12,15]	-3,84 [-4,96; -2,72], p<0,0001 Hedges'g [95%-KI]: -1,85 [-2,45; -1,26]
ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFA: Index for Facial Angiofibromas; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Square; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Zu Woche 12 betrug der LS-Mean der IFA-Gesamtscore Veränderung gegenüber Studienbeginn in der Hyftor-Gruppe 7,55 im Vergleich zu 11,39 in der Placebo-Gruppe. Die LS-Mean-Differenz betrug -3,84 (95%-KI: [-4,96; -2,72], $p < .0001$) zugunsten von Hyftor. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist auch klinisch relevant (Hedges'g: -1,85 [95%-KI: -2,45; -1,26]).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für IFA-Gesamtscore Veränderung gegenüber Studienbeginn (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g			Placebo		
	N	MW (SD)	Median (Min, Max)	N	MW (SD)	Median (Min, Max)
IFA-Gesamtscore Veränderung gegenüber Studienbeginn (deskriptive Darstellung)						
Studienbeginn	30	12,10 (3,69)	12,2 (5,7; 20,0)	32	9,90 (3,43)	9,5 (5,0; 17,7)
Woche 12	30	-3,50 (2,50)	-4,0 (-7,7; 3,3)	32	0,50 (1,63)	0,7 (-3,0; 4,7)
FAS: Full Analysis Set; IFA: Index for Facial Angiofibromas; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im FAS; SD: Standardabweichung						

Zu Woche 12 betrug die mittlere IFA-Gesamtscore Veränderung gegenüber Studienbeginn in der Hyftor-Gruppe -3,50 im Vergleich zu 0,50 in der Placebo-Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Aufgrund der methodischen Unterschiede in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen, vergleichenden Studien wurde keine Metaanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-1	Die Beurteilung der Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf erfolgte auf der Basis von Fotografien durch das IRC. Die Verbesserung wurde mittels eines Scorings

Studie	Operationalisierung
	<p>von 3 (deutlich verbessert), 2 (verbessert), 1 (leicht verbessert), 0 (unverändert), -1 (leicht exazerbiert) und -2 (exazerbiert) bewertet (siehe Tabelle 4-10).</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Studienbeginn, nach Woche 4, Woche 8, zum Behandlungsende (Woche 12) und 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung (Follow-up) erhoben.</p> <p>Die Verbesserung wurde gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).</p> <p>Die Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf wurde auf Basis des FAS, eingeschränkt auf Patienten mit hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf zu Studienbeginn, analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.</p>
OSD-001-001	Endpunkt nicht erhoben
FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NPC-12G-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OSD-001-001	Endpunkt nicht erhoben					
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie NPC-12G-1 waren die Endpunkterheber verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im FAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf wird in der Studie NPC-12G-1 deshalb als niedrig eingestuft.

In der Studie OSD-001-001 wurde der Endpunkt Verbesserung der hypomelanotischen Maculae nicht erhoben.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf					
Woche 4	0/4 (0,0)	0/5 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Woche 8	0/4 (0,0)	1/5 (20,0)	0,33 [0,01; 10,58] p=0,5334	0,41 [0,02; 7,77] p=0,5505	20,00 [-63,50; 23,50] p=0,3675
Woche 12	1/4 (25,0)	2/5 (40,0)	0,50 [0,03; 8,95] p=0,6377	0,63 [0,08 ; 4,66] p=0,6465	15,00 [-75,37; 45,37] p=0,6263
Follow-up	1/4 (25,0)	0/5 (0,0)	4,71 [0,15; 151,49] p=0,3811	3,67 [0,19; 69,93] p=0,3877	25,00 [-20,85; 70,85] p=0,2852
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Studienbeginn wiesen vier Patienten der Hyftor-Gruppe und fünf Patienten der Placebo-Gruppe hypomelanotische Maculae auf dem Kopf auf. Zu Woche 12 wurden bei einem Hyftor-Patienten (25,0 %) und zwei Placebo-Patienten (40,0 %) eine Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen gab es zu keinem Erhebungszeitpunkt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Aufgrund der methodischen Unterschiede in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen, vergleichenden Studien wurde keine Metaanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Verbesserung der Plaques auf dem Kopf – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Verbesserung der Plaques auf dem Kopf

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-1	<p>Die Beurteilung der Verbesserung der Plaques auf dem Kopf erfolgte auf Basis von Fotografien durch das IRC. Die Verbesserung wurde mittels eines Scorings von 3 (deutlich verbessert), 2 (verbessert), 1 (leicht verbessert), 0 (unverändert), -1 (leicht exazerbiert) und -2 (exazerbiert) bewertet (siehe Tabelle 4-11).</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Studienbeginn, nach Woche 4, Woche 8, zum Behandlungsende (Woche 12) und 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung (Follow-up) erhoben.</p> <p>Die Verbesserung wurde gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).</p> <p>Die Verbesserung der Plaques auf dem Kopf wurde auf Basis des FAS, eingeschränkt auf Patienten mit Plaques auf dem Kopf zu Studienbeginn, analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.</p>
OSD-001-001	Endpunkt nicht erhoben
FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der Plaques auf dem Kopf in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NPC-12G-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OSD-001-001	Endpunkt nicht erhoben					
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie NPC-12G-1 waren die Endpunkterheber verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im FAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verbesserung der Plaques auf dem Kopf wird in der Studie NPC-12G-1 deshalb als niedrig eingestuft.

In der Studie OSD-001-001 wurde der Endpunkt Verbesserung der Plaques auf dem Kopf nicht erhoben.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Verbesserung der Plaques auf dem Kopf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserungen der Plaques auf dem Kopf					
Woche 4	1/13 (7,7)	0/16 (0,0)	3,96 [0,15; 105,66] p=0,4114	3,67 [0,16; 782,94] p=0,4142	7,69 [-10,39; 25,76] p=0,4044

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 8	4/13 (30,8)	0/16 (0,0)	15,63 [0,76; 323,17] p=0,0752	11,00 [0,65; 186,75] p=0,0970	30,77 [5,02; 56,52] p=0,0192
Woche 12	6/13 (46,2)	1/16 (6,3)	12,86 [1,29; 128,15] p=0,0295	7,38 [1,01; 53,83] p=0,0485	39,90 [10,32; 69,49] p=0,0082
Follow-up	2/13 (15,4)	1/16 (6,3)	2,73 [0,22; 34,01] p=0,4358	2,46 [0,25; 24,22] p=0,4400	9,13 [-13,79; 32,06] p=0,4347

a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Zu Studienbeginn wiesen 13 Patienten der Hyftor-Gruppe und 15 Patienten der Placebo-Gruppe Plaques auf dem Kopf auf. Die Verbesserungen der Plaques auf dem Kopf erfolgten in der Hyftor-Gruppe rasch; nach acht Wochen wurde bei 30,8 % der Studienteilnehmer gemäß IRC-Beurteilung eine Verbesserung registriert. Die Verbesserungsrate steigerte sich bis Woche 12 auf 46,2 %. In der Kontrollgruppe wurde lediglich bei einem Patienten eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf zu Woche 12 beobachtet.

Das RR für eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf betrug nach 12 Wochen 7,38 (95 %-KI: [1,01; 53,83], p=0,0485) zugunsten von Hyftor. Zu den anderen Zeitpunkten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Nach Absetzen der Hyftor-Behandlung (Follow-up) nahm der Anteil der Patienten mit Verbesserung der Plaques auf dem Kopf deutlich ab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Aufgrund der methodischen Unterschiede in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen, vergleichenden Studien wurde keine Metaanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-1	<p>UE wurden gemäß MedDRA Version 19, in japanischer Sprache, kodiert. Die Beurteilung der Schwere (mild, moderat, schwere) erfolgte gemäß präspezifizierter Kriterien (Nobelpharma Co., Ltd. 2017).</p> <p>Es werden die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie UE von besonderem Interesse^a dargestellt. UE nach SOC und PT werden gemäß den Anforderungen der Dossiervorlage ausgewertet^b.</p> <p>UE wurden auf Basis des SAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.</p>
OSD-001-001	<p>UE wurden gemäß MedDRA Version 17, in japanischer Sprache, kodiert. Die Beurteilung der Schwere (mild, moderat, schwere) erfolgte gemäß präspezifizierter Kriterien (Nobelpharma Co., Ltd. 2015).</p> <p>Es werden die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie UE von besonderem Interesse^c dargestellt. UE nach SOC und PT werden gemäß den Anforderungen der Dossiervorlage ausgewertet.</p> <p>UE wurden auf Basis des SAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis je Behandlungsgruppe berichtet. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung von RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde zur Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) vorgenommen.</p>
<p>a: UE von besonderem Interesse sind definiert als UE, die zum Therapieabbruch führten und Symptome von Hautirritationen (wie Erythemen, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme). Relevante Symptome von Hautirritationen wurden durch einen verblindeten medizinischen Sachverständigen identifiziert.</p> <p>b: Für schwere UE und SUE nach SOC und PT waren die in den Dossiervorlagen festgelegten Häufigkeitskriterien nicht erfüllt, sodass dazu keine Auswertungen darzustellen sind.</p> <p>c: UE von besonderem Interesse sind definiert als Symptome von Hautirritationen (Dermatitis akneiform, trockene Haut, Xeroderma und Reizbarkeit).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NPC-12G-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
OSD-001-001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im SAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt UE wird deshalb jeweils als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Jegliche unerwünschte Ereignisse				
27/30 (90,0)	22/32 (68,8)	4,09 [1,00; 16,72] p=0,0498	1,31 [1,01; 1,70] p=0,0442	21,25 [1,93; 40,57] p=0,0311
Schwere unerwünschte Ereignisse				
0/30 (0,0)	0/32 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
1/30 (3,3)	0/32 (0,0)	3,31 [0,13; 84,33] p=0,4695	3,20 [0,14; 75,52] p=0,4713	3,33 [-5,29; 11,96] p=0,4489

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
0/30 (0,0)	0/32 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set				

Jegliche UE wurden bei 27 von 30 Patienten (90 %) der Hyftor-Gruppe und bei 22 von 32 Patienten (68,8 %) der Placebo-Gruppe beobachtet. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 1,31 [95 %-KI: 1,01; 1,70], p=0,0442).

Bei einem Patienten der Hyftor-Gruppe wurde mindestens ein SUE beobachtet. In der Placebo-Gruppe traten keine SUE auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR: 3,20 [95 %-KI: 0,14; 75,52], p=0,4713).

Es wurden keine schweren UE und keine UE, die zum Therapieabbruch führten, berichtet.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
24/30 (80,0)	15/32 (46,9)	4,53 [1,46; 14,07] p=0,0089	1,71 [1,13; 2,57] p=0,0106	33,13 [10,68; 55,57] p=0,0038
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set				

UE von besonderem Interesse wurden bei 24 von 30 Patienten (80 %) der Hyftor-Gruppe und bei 15 von 32 Patienten (46,9 %) der Placebo-Gruppe beobachtet. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 1,71 [95 %-KI: 1,13; 2,57], p=0,0106).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-1, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI]^a p-Wert	RR [95 %-KI]^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – gesamte SOC				
13/30 (43,3)	11/32 (34,4)	1,46 [0,52; 4,08] p=0,4700	1,26 [0,67; 2,37] p=0,4711	8,96 [-15,23; 33,15] p=0,4680
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Reizung an der Applikationsstelle				
11/30 (36,7)	9/32 (28,1)	1,48 [0,51; 4,31] p=0,4731	1,30 [0,63; 2,70] p=0,4744	8,54 [-14,70; 31,78] p=0,4713
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – gesamte SOC				
19/30 (63,3)	8/32 (25,0)	5,18 [1,74; 15,44] p=0,0031	2,53 [1,31; 4,90] p=0,0057	38,33 [15,48; 61,19] p=0,0010
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Trockene Haut				
11/30 (36,7)	4/32 (12,5)	4,05 [1,12; 14,64] p=0,0327	2,93 [1,05; 8,22] p=0,0406	24,17 [3,46; 44,87] p=0,0222
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Pruritus				
7/30 (23,3)	4/32 (12,5)	2,13 [0,55; 8,19] p=0,2710	1,87 [0,61; 5,74] p=0,2760	10,83 [-8,15; 29,82] p=0,2634
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – gesamte SOC				
4/30 (13,3)	4/32 (12,5)	1,08 [0,24; 4,76] p=0,9221	1,07 [0,29; 3,89] p=0,9221	0,83 [-15,88; 17,54] p=0,9221
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – gesamte SOC				
7/30 (23,3)	7/32 (21,9)	1,09 [0,33; 3,58] p=0,8909	1,07 [0,42; 2,68] p=0,8908	1,46 [-19,38; 22,30] p=0,8909
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Grippe				
3/30 (10,0)	0/32 (0,0)	8,27 [0,41; 167,24] p=0,1684	7,46 [0,40; 138,54] p=0,1777	10,00 [-1,89; 21,89] p=0,0994
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – gesamte SOC				
2/30 (6,7)	4/32 (12,5)	0,50 [0,09; 2,95] p=0,4444	0,53 [0,11; 2,70] p=0,4477	-5,83 [-20,36; 8,69] p=0,4312
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class				

Die Analysen der UE nach SOC und PT ergaben für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und für den PT Trockene Haut aus der SOC Erkrankungen der Haut und des

Unterhautgewebes jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes hatten 19 von 30 Patienten (63,3 %) der Hyftor-Gruppe und acht von 32 Patienten (25,0 %) der Placebo-Gruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 2,53 [95 %-KI: 1,31; 4,90], p=0,0057).

Ein UE mit dem PT Trockene Haut aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes hatten elf von 30 Patienten (36,7 %) der Hyftor-Gruppe und vier von 32 Patienten (12,5 %) der Placebo-Gruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 2,93 [95 %-KI: 1,05; 8,22], p=0,0406).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Jegliche unerwünschte Ereignisse				
7/8 (87,5)	7/12 (58,3)	5,00 [0,46; 54,52] p=0,1867	1,50 [0,87; 2,59] p=0,1445	29,17 [-6,93; 65,27] p=0,1133
Schwere unerwünschte Ereignisse				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
1/8 (12,5)	1/12 (8,3)	1,57 [0,08; 29,41] p=0,7623	1,50 [0,11; 20,68] p=0,7620	4,17 [-23,58; 31,91] p=0,7685
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten				
0/8 (0,0)	0/12 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set				

Jegliche UE wurden bei sieben von acht Patienten (87,5 %) der Hyftor-Gruppe und bei sieben von zwölf Patienten (58,3 %) der Placebo-Gruppe beobachtet. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR: 1,50 [95 %-KI: 0,87; 2,57], p=0,1445).

Bei einem Patienten der Hyftor-Gruppe wurde mindestens ein schweres UE beobachtet. In der Placebo-Gruppe traten keine schwere UE auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR: 4,41 [95 %-KI: 0,20; 95,97], p=0,3449).

SUE wurden bei je einem Patienten (12,5 %) der Hyftor-Gruppe und bei einem Patienten (8,3 %) der Placebo-Gruppe beobachtet. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR: 1,50 [95 %-KI: 0,11; 20,68], $p=0,7620$).

Es wurden keine UE, die zum Therapieabbruch führten, berichtet.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
7/8 (87,5)	3/12 (25,0)	21,00 [1,78; 248,12] $p=0,0157$	3,50 [1,27; 9,65] $p=0,0154$	62,50 [28,95; 96,05] $p=0,0003$
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set				

UE von besonderem Interesse wurden bei sieben von acht Patienten (87,5 %) der Hyftor-Gruppe und bei drei von zwölf Patienten (25,0 %) der Placebo-Gruppe beobachtet. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 3,50 [95 %-KI: 1,27; 9,65], $p=0,0154$).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – gesamte SOC				
0/8 (0,0)	2/12 (16,7)	1,46 [0,52; 4,08] p=0,4700	1,26 [0,67; 2,37] p=0,4711	8,96 [-15,23; 33,15] p=0,4680
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Reizung an der Applikationsstelle				
0/8 (0,0)	2/12 (16,7)	0,25 [0,01; 5,87] p=0,3871	0,29 [0,02; 5,39] p=0,4096	-16,67 [-42,80; 9,47] p=0,2113
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – gesamte SOC				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Nasenschleimhaut trocken				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Pneumothorax				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Schmerzen im Oropharynx				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes– gesamte SOC				
7/8 (87,5)	1/12 (8,3)	77,00 [4,11; 1441,13] p=0,0037	10,50 [1,58; 69,83] p=0,0150	79,17 [51,42; 106,91] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Dermatitis akneiform				
2/8 (25,0)	0/12 (0,0)	9,62 [0,40; 231,43] p=0,1631	7,35 [0,40; 134,80] p=0,1788	25,00 [-6,07; 56,07] p=0,1148
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Trockene Haut				
4/8 (50,0)	1/12 (8,3)	11,00 [0,93; 130,33] p=0,0573	6,00 [0,81; 44,35] p=0,0792	41,67 [3,65; 79,68] p=0,0317
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Hauterosion				
1/8 (12,5)	1/12 (8,3)	1,57 [0,08; 29,41] p=0,7623	1,50 [0,11; 20,68] p=0,7620	4,17 [-23,58; 31,91] p=0,7685
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Subkutanes Emphysem				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Urtikaria				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Xeroderma				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – gesamte SOC				
2/8 (25,0)	0/12 (0,0)	9,62 [0,40; 231,43] p=0,1631	7,35 [0,40; 134,80] p=0,1788	25,00 [-6,07; 56,07] p=0,1148
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Erbrechen				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Stomatitis				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – gesamte SOC				
1/8 (12,5)	2/12 (16,7)	0,71 [0,05; 9,50] p=0,7988	0,75 [0,08; 6,96] p=0,8002	-4,17 [-35,31; 26,98] p=0,7931
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Nasopharyngitis				
1/8 (12,5)	2/12 (16,7)	0,71 [0,05; 9,50] p=0,7988	0,75 [0,08; 6,96] p=0,8002	-4,17 [-35,31; 26,98] p=0,7931
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – gesamte SOC				
1/8 (12,5)	1/12 (8,3)	1,57 [0,08; 29,41] p=0,7623	1,50 [0,11; 20,68] p=0,7620	4,17 [-23,58; 31,91] p=0,7685
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – PT Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – PT Schmerzen während eines Eingriffes				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class				

Die Analysen der UE nach SOC und PT ergaben für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes hatten sieben von acht Patienten (87,5 %) der Hyftor-Gruppe und einer von zwölf Patienten (8,3 %) der Placebo-Gruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR: 10,50 [95 %-KI: 1,58; 69,83], p=0,0150).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Schwere UE nach SOC und PT a aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – gesamte SOC				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Pneumothorax				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set				

Die Analysen der schweren UE nach SOC und PT ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Häufigste berichtete schwere UE nach SOC und PT waren schwere UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und schwere UE mit dem PT Pneumothorax aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie OSD-001-001, SAS)

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – gesamte SOC				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552

Hyftor 2 mg/g	Placebo	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] ^a p-Wert	RR [95 %-KI] ^a p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Pneumothorax				
1/8 (12,5)	0/12 (0,0)	5,00 [0,18; 139,17] p=0,3429	4,41 [0,20; 95,97] p=0,3449	12,50 [-14,00; 40,00] p=0,3552
a: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set				

Die Analysen der SUE nach SOC und PT ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Häufigste berichtete SUE nach SOC und PT waren SUE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und SUE mit dem PT Pneumothorax aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Aufgrund der methodischen Unterschiede in den in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen, vergleichenden Studien wurde keine Metaanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001)

Studie	Endpunkt	Geschlecht	Alter	Krankheits- schweregrad
NPC-12G-1	Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome ^a	○	●	○
	Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA	○	○	○
	Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da weniger als zehn Patienten je Subgruppe in die Auswertung eingehen		
	Verbesserung der Plaques auf dem Kopf	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da weniger als zehn Patienten je Subgruppe in die Auswertung eingehen		
	UE ^b	○	●	○
OSD-001-001	Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da weniger als zehn Ereignisse je Subgruppe in die Auswertung eingehen		
	UE	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da weniger als zehn Ereignisse je Subgruppe in die Auswertung eingehen		
<p>● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: Subgruppenanalysen wurden für die Auswertungen zu Woche 12 durchgeführt. b: Subgruppenanalysen wurden für die Gesamtraten jeglicher UE, UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT, für die sich auf der Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt, durchgeführt. Da keine bzw. weniger als zehn Ereignisse auftraten, wurden keine Subgruppenanalysen für die Gesamtraten schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, durchgeführt. PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-59 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-59: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen (Studie NPC-12G-1)

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Krankheits- schweregrad
Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome	p=1,0000	p=0,9999	p=1,0000
Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA	p=0,7320	p=0,1280	p=0,4600
Jegliche UE	p=0,1522	p=0,2397	p=0,4974
UE von besonderem Interesse	p=0,6792	p=0,5475	p=0,2009
UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	p=0,2030	p=0,2755	p=0,2887
UE mit dem PT Trockene Haut	p=0,9517	p=0,6097	p=0,6121

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Krankheits- schweregrad
PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für keinen der betrachteten Endpunkte zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind daher ausschließlich ergänzend in 0 abgelegt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-60: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studie	Zugehörige Quellen		
		Studienberichte und Zusatzanalysen	Registereinträge	Publikationen und sonstige Quellen
1	NPC-12G-1	ja Nobelpharma Co., Ltd. 2017 Nobelpharma Co., Ltd. 2021	ja ClinicalTrialsGOV 2017 WHO ICTRP 2017	ja Wataya-Kaneda et al. 2018
2	OSD-001-001	ja Nobelpharma Co., Ltd. 2015	ja WHO ICTRP 2013	ja Wataya-Kaneda et al. 2017

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-70: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NPC-12G-2	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer 11/2015 bis 10/2018	Hyftor 2 mg/g Gel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-70 haben den Stand 03.07.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

In der bibliographischen Recherche (Cochrane Library, EMBASE und MEDLINE) am 03.07.2023 wurden insgesamt 397 Literaturstellen identifiziert. Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer verblieben 297 Literaturstellen. Nach Erstselektion dieser Literaturstellen anhand der Titel und der Zusammenfassungen verblieb eine Literaturstelle zur Bewertung im Volltext. Gemäß der Ein-/Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5) wurde eine Publikation eingeschlossen. In Abbildung 2 ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche dargestellt.

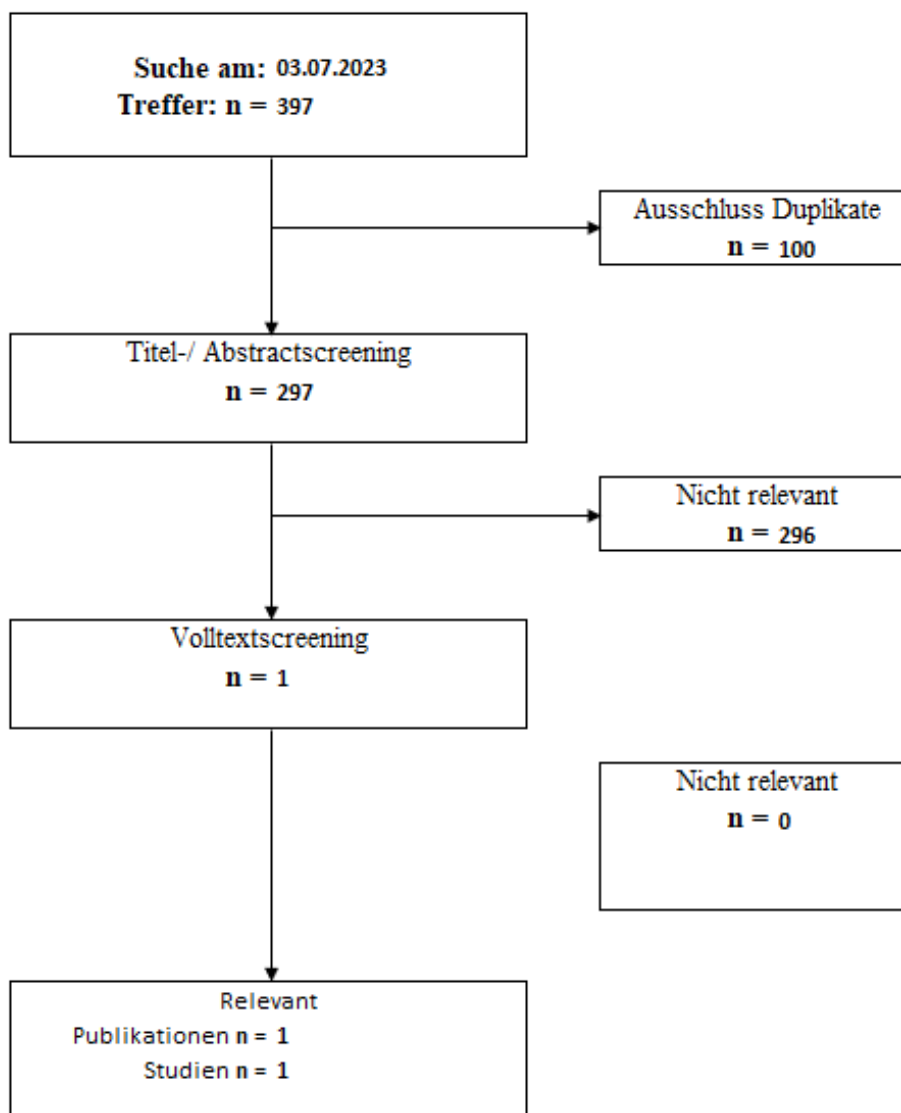


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-72: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten- bank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NPC-12G-2	ClinicalTrials.gov NCT02634931 (ClinicalTrialsGOV 2019) EU-CTR nicht identifiziert WHO-ICTRP NCT (WHO ICTRP 2020)	ja	ja (Wataya- Kaneda et al. 2020)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 03.07.2023 durchgeführt. Die Methodik der Recherche ist im Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben. Die detaillierte Suchstrategie und die Selektion der relevanten Treffer sind im Anhang 4-B und Anhang 4-D dokumentiert. Die Suche beim Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) am 03.07.2023 ergab keine Treffer mit Ergebnisberichten. Die Suche beim Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) am 03.07.2023 ergab keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-72 haben den Stand 03.07.2023.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-73: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-73 haben den Stand 03.07.2023.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-74: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
nicht-kontrolliert						
NPC-12G-2 ^e	nein	ja	nein	ja (Nobelpharm a Co., Ltd. 2019a, 2019b)	ja (ClinicalTrials GOV 2019; WHO ICTRP 2020)	ja (Wataya-Kaneda et al. 2020)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Patienten der Studie NPC-12G-1 hatten nach Studienende die Möglichkeit, in die offene, einarmige Studie NPC-12G-2 zu wechseln, um bis zur Markteinführung von Hyftor 2 mg/g Gel in Japan mit Hyftor 2 mg/g Gel behandelt zu werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studiendaten lassen einen Rückschluss auf die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel über einen längeren Zeitraum zu und unterstützen damit die Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen und Nutzen von Hyftor 2 mg/g Gel in der Indikation der Angiofibrome in Verbindung mit tuberöser Sklerose.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-75: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NPC-12G-2	Offen, nicht kontrolliert, einarmig	Patienten ab 3 Jahren mit Angiofibromen, hypomelanotischen Maculae oder Plaques auf dem Kopf assoziiert mit tuberöser Sklerose	Hyftor 2 mg/g Gel (n = 94; 43 Erwachsene, 50 Kinder)	Studiendauer Run-in: bis zu 5 Wochen Behandlung: bis zur Markteinführung von Hyftor 2 mg/g Gel in Japan Datenschnitt 26.09.2018	Ort Japan Zeitraum 11/2015 bis 10/2018	Primäre Endpunkte Raten der Behandlungsabbrüche wegen UE (Kaplan-Meier-Kurve), UE, die zum Abbruch der Behandlung führen Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome, Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf, Verbesserung der Plaques auf dem Kopf, DLQI/CDLQI, UE
CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-76: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Hyftor 2 mg/g	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
NPC-12G-2	125 mg Hyftor 2 mg/g-Gel pro 50 cm ² betroffenes Hautareal zweimal täglich lokale Applikation	<ul style="list-style-type: none"> • Maximale tägliche Dosis in Abhängigkeit von Alter und BSA <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter ≤ 5 Jahre, BSA < 0,8 m²: maximale tägliche Dosis 400 mg ○ Alter 6 - 11 Jahre, BSA ≥ 0,8 m² bis < 1,3 m²: maximale tägliche Dosis 600 mg ○ Alter ≥ 12 Jahre, BSA ≥ 1,3 m²: maximale tägliche Dosis 800 mg • Applikation morgens und abends; vergessene Applikationen am Morgen sollten nachgeholt werden, sofern dies vor dem Mittagessen geschah • Applikation zunächst auf faziale Angiofibrome gefolgt von Applikation auf hypomelanotische Maculae und Plaques auf dem Kopf, sofern die maximale tägliche Dosis nicht überschritten wurde
BSA: Body Surface Area		

Tabelle 4-77: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)

Charakteristikum	Hyftor 2 mg/g N = 93
Geschlecht, n (%)	
Männlich	41 (44,1)
Weiblich	52 (55,9)
Alter, Jahre	
MW (SD)	20,9 (12,46)
Median (Min, Max)	17,0 (3, 53)
Altersgruppe, n (%)	
3 – 5 Jahre	4 (4,3)
6 – 11 Jahre	22 (23,7)
12 – 18 Jahre	24 (25,8)
19 Jahre oder älter	43 (46,2)
Kinder (≤ 18 Jahre)	50 (53,8)
Erwachsene (> 18 Jahre)	43 (46,2)
Körpergröße, cm	
MW (SD)	151,78 (18,014)
Median (Min, Max)	156,50 (95,0, 175,7)

Charakteristikum	Hyftor 2 mg/g N = 93
Körpergewicht, kg MW (SD) Median (Min, Max)	47,50 (17,043) 49,00 (14,5, 90,1)
Genetische Diagnose, n (%) Ja Nein	4 (4,3) 89 (95,7)
TSC1-Mutation Ja Nein	0 4 (100,0)
TSC2-Mutation, n (%) Ja Nein	1 (25,0) 3 (75,0)
Intellektuelle Beeinträchtigung, n (%) Ja Nein	43 (46,2) 50 (53,8)
Epilepsie, n (%) Ja Nein	59 (63,4) 34 (36,6)
Begleitbehandlung mit mTOR-Inhibitor, n (%) Ja Nein	19 (20,4) 74 (79,6)
Vorbehandlung mit externem Tacrolimus, n (%) Ja Nein	3 (3,2) 90 (96,8)
Begleitbehandlung mit externem Tacrolimus, n (%) Ja Nein	3 (3,2) 90 (96,8)
mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TSC: Tuberöse Sklerosekomplex	

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen (TSC-Symptome zum Zeitpunkt des Screenings) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)

Symptom	Hyftor 2 mg/g N = 93
Hauptmerkmale (Major Manifestation), n (%)	
Hypomelanotische Maculae (≥ 3 , ≥ 5 cm Durchmesser)	32 (34,4)
Angiofibrome (≥ 3) oder fibröse Stirnplaques	93 (100,0)
Unguale Fibrome (≥ 2)	32 (34,4)
Shagreen-Fleck	57 (61,3)

Symptom	Hyftor 2 mg/g N = 93
Multiple Hamartome der Retina	28 (30,1)
Kortikale Dysplasien	56 (60,2)
Subependymale Noduli	67 (72,0)
Subependymales Riesenzellastrozytom	10 (10,8)
Kardiales Rhabdomyom	19 (20,4)
Lymphangiomeiomatose	16 (17,2)
Angiomyolipome (≥ 2)	56 (60,2)
Nebenmerkmale (Minor Manifestation), (%)	
Confetti-Hautläsionen	6 (6,5)
Zahnschmelzgrübchen (≥ 3)	23 (24,7)
Intraorale Fibrome (≥ 2)	13 (14,0)
Achromatischer Retinafleck	3 (3,2)
Multiple Nierenzysten	18 (19,4)
Nicht-renale Hamartome	14 (15,1)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie NPC-12G-2 handelt es sich um eine offene, nicht kontrollierte Langzeituntersuchung einer lokalen Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel bei Erwachsenen und Kindern mit fazialen Angiofibromen, hypomelanotischen Maculae und Plaques auf dem Kopf, die mit dem tuberösen Sklerosekomplex assoziiert sind.

Das zu bewertende Arzneimittel wurde zweimal täglich (morgens und abends) auf faziale Angiofibrome, hypomelanotische Maculae und Plaques auf dem Kopf aufgetragen, wobei eine Applikation auf hypomelanotische Maculae und Plaques nur zulässig war, sofern die maximale tägliche Dosis nicht überschritten wurde (siehe Tabelle 4-76). Wurde die morgendliche Dosis vergessen und das bis Mittag bemerkt, war die Applikation unmittelbar nachzuholen. Die zu applizierende Menge betrug 125 mg Hyftor 2 mg/g Gel pro 50 cm² betroffenes Hautareal und

sollte die maximale tägliche Dosis nicht überschreiten. Die Behandlung mit Placebo wurde analog durchgeführt.

Die Behandlung sollte bis zum Ende der Studie oder bis zur Markteinführung des Arzneimittels (in Japan) fortgesetzt werden. Die Erhebung der Wirksamkeitsdaten sollte in jedem Fall bis 52 Wochen nach Behandlungsbeginn erfolgen.

Primäre Endpunkte der Studie NPC-12G-2 waren die Raten der Behandlungsabbrüche wegen UE (Kaplan-Meier Kurven) sowie UE, die zum Abbruch der Behandlung führen.

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome, Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf und Verbesserung der Plaques auf dem Kopf, DLQI/CDLQI, Patientenzufriedenheit sowie UE.

Studienpopulation

In die Studie NPC-12G-2 wurden insgesamt 94 Patienten, darunter 62 Patienten (30 Patienten aus dem Hyftor-Arm, 32 Patienten aus dem Placebo-Arm) aus der Studie NPC-12G-1 (siehe Abschnitt 4.3.1.2), eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten wurden behandelt und bilden das SAS. Für einen Patienten lagen keine Informationen zur Wirksamkeit nach Start der Gabe des Prüfpräparats vor, sodass das FAS 93 Patienten umfasst.

Um differenzierte Rückschlüsse zur Nachhaltigkeit der Wirksamkeit der Behandlung von Hyftor 2 mg/g Gel ziehen zu können, werden die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch getrennt für Patienten, die bereits in der Studie NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten (im Weiteren als NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g gekennzeichnet) und Patienten, die in der Studie NPC-12G-2 erstmals Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten (im Weiteren als NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g gekennzeichnet), dargestellt.

Wie in Tabelle 4-79 dargestellt, waren die Patienten, die bereits in der Studie NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g erhalten hatten im Median 28 Tage behandlungsfrei, bevor sie in der Studie NPC-12G-2 die Behandlung erneut aufnehmen konnten. Spiegelt sich die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Hyftor 2 mg/g Gel für diese Patienten zu Beginn der Behandlung in der Studie NPC-12G-2 nicht wider, ist dies möglicherweise auf eine längere Unterbrechung der Behandlung, die bis 155 Tage betrug, zurückzuführen.

Tabelle 4-79: Behandlungsfreie Zeit

Charakteristikum	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g N = 30
Behandlungsfreie Zeit, Tage	
MW (SD)	39,70 (31,83)
Median (Min, Max)	28,00 (21, 155)
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

In der Studie NPC-12G-2 waren 44,1 % der Patienten männlich und 55,9 % der Patienten weiblich. Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn betrug 20,9 Jahre (Median: 17,0 Jahre). Bei Studieneinschluss waren vier Patienten zwischen drei und fünf Jahre alt, 22 Patienten waren zwischen sechs und elf Jahre alt sowie 24 Patienten zwölf bis einschließlich 18 Jahre alt. Insgesamt waren 50 Patienten (53,8 %) Kinder (≤ 18 Jahre) und 43 Patienten (46,2 %) Erwachsene (> 18 Jahre). Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten betrug 47,5 kg, der Median lag bei 49 kg (Minimum: 14,5 kg; Maximum: 90,1 kg).

Eine genetische Diagnose lag bei vier Patienten vor, wobei in einem Fall eine TSC1-Mutation nachgewiesen werden konnte. Eine intellektuelle Beeinträchtigung wiesen 43 Patienten (46,2 %) auf, 59 (63,4 %) hatten Epilepsie. Eine Begleitbehandlung mit einem mTOR-Inhibitor erhielten 19 Patienten (20,4 %) zu Studienbeginn. Mit externem Tacrolimus waren drei Patienten (3,2 %) vorbehandelt. Ebenfalls drei Patienten erhielten eine Begleitbehandlung mit externem Tacrolimus.

Alle Studienpatienten ($n = 93$) hatten mehr als drei Angiofibrome oder fibröse Stirnplaques. Weitere häufige Hauptmerkmale der tuberösen Sklerose waren subependymale Noduli (72,0 %), Shagreen-Fleck (61,3 %), kortikale Dysplasien (60,2 %), Angiomyolipom (60,2 %), zwei oder mehr unguale Fibrome 34,4 %) sowie hypomelanotische Maculae auf dem Kopf (34,4 %). Häufigstes Nebenmerkmalen waren Zahnschmelzgrübchen (24,7 %), multiple Nierenzysten (19,4 %) und nicht-renale Hamartome (15,1 %).

Übertragbarkeit auf den deutsche Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. An der Studie NPC-12G-2 nahmen zwar ausschließlich japanische Patienten teil, die Ähnlichkeit der Studienpatienten mit den Patienten des deutschen Versorgungskontextes ist jedoch aufgrund der besonderen genetischen und klinischen Merkmale der tuberösen Sklerose (TSC), die international vergleichbar sind, in ausreichender Weise gegeben.

Das zeigt insbesondere ein Vergleich zwischen den Studienpatienten und den Patienten einer zweijährigen deutschen Beobachtungsstudie (Ebrahimi-Fakhari et al. 2018), deren Ziel es war, die TSC-Inzidenz in Deutschland zu erfassen und Daten zu deutschen Patienten (u.a. Alter bei Diagnose, klinische Charakteristika) zu generieren. Mehr als die Hälfte der deutschen TSC-Patienten (50/86; 58,2 %) hatte eine kutane Beteiligung, insbesondere hypomelanotische Maculae auf dem Kopf (46/50; 92 %). Auch die Inzidenz (1:6.700 bis 1:13.520 Lebendgeburten) unterscheidet sich zwischen Japan und Deutschland kaum. Behandlung der TSC und ihrer Komplikationen erfolgt unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung länder- und regionenübergreifend nach einem internationalen Konsensus, dessen Empfehlungen sich für Japan und Deutschland nicht unterscheiden (Northrup und Krueger 2013a; Northrup et al. 2021). Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die in der Studie durchgeführten Behandlungsmodalitäten und die entsprechenden Standards den Anforderungen des deutschen Versorgungskontextes entsprechen.

Die Studie NPC-12G-2 ist deshalb voll auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome	Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf	Verbesserung der Plaques auf dem Kopf	UE
NPC-12G-2	ja ^a	ja	ja	ja	ja
a: Erhoben über UE UE: Unerwünschtes Ereignis					

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-2	Die Gesamtmortalität war kein prädefinierter Endpunkt in der Studie NPC-12G-2. Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Erhebung der UE erfasst. Die Mortalität wurde post hoc auf Basis des SAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis berichtet.
SAS: Safety Analysis Set	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie NPC-12G-2 um eine offene, einarmige Studie zu Hyftor 2 mg/g Gel handelt, wird entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (NPC-12G-2, SAS)

Hyftor 2 mg/g
Patienten mit Ereignis n/N (%)
Mortalität
0/94 (0,0)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; SAS: Safety Analysis Set

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.1.2 Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von kombinierter Verbesserung der Angiofibrome – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-2	<p>Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 52 gemäß IRC war der primäre Endpunkt der Studie NPC-12G-2. Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome umfasst die Einzelkomponenten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und • Verbesserung in der Röte der Angiofibrome. <p>Die Beurteilung der Verbesserungen erfolgte auf der Basis von Fotografien durch das IRC. Die Verbesserung wurde mittels eines Scorings von 3 (deutlich verbessert), 2 (verbessert), 1 (leicht verbessert), 0 (unverändert), -1 (leicht exazerbiert) und -2 (exazerbiert) bewertet (siehe Tabelle 4-7).</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Studienbeginn, nach Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 erhoben.</p> <p>Die Verbesserung wird gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).</p> <p>Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wurde auf Basis des FAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis berichtet.</p> <p>Ergänzend werden die Ergebnisse der Einzelkomponenten sowie die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit jeweiligem Behandlungsergebnis zu Woche 52 dargestellt.</p>
FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie NPC-12G-2 um eine offene, einarmige Studie zu Hyftor 2 mg/g Gel handelt, wird entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome			
Woche 4	18/93 (19,4)	5/30 (16,7)	13/63 (20,6)
Woche 8	37/93 (39,8)	7/30 (23,3)	30/63 (47,6)
Woche 12	52/93 (55,9)	14/30 (46,7)	38/63 (60,3)
Woche 26	59/93 (63,4)	14/30 (46,7)	45/63 (71,4)
Woche 39	65/93 (69,9)	17/30 (56,7)	48/63 (76,2)
Woche 52	68/93 (73,1)	21/30 (70,0)	47/63 (74,6)
n: Anzahl der Patienten Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS			

In der Studie NPC-12G-2 wurde für den Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome mit zunehmender Studiendauer eine deutliche Steigerung der Verbesserungsrate gemäß IRC-Beurteilung beobachtet. Bereits nach vier Wochen wurde bei 19,4 % der Gesamtpopulation eine Verbesserung registriert. Dieser Anteil stieg im Studienverlauf mit zunehmender Behandlungsdauer kontinuierlich an und betrug nach 52 Wochen 73,1 %.

Analoge Ergebnisse zeigten sich auch für die Patienten, die bereits in der Studie NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten; nach 52 Wochen zeigten 70,0 % der Patienten eine kombinierte Verbesserung der Angiofibrome.

Unter den Patienten, die in der Studie NPC-12G-2 erstmals Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten, zeigte sich bereits nach vier Wochen bei 20,6 % der Patienten eine kombinierte Verbesserung der Angiofibrome. Nach 52 Wochen hatten 74,6 % der Patienten eine kombinierte Verbesserung der Angiofibrome erreicht.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und Verbesserung in der Röte der Angiofibrome aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Verbesserung in der Größe der Angiofibrome			
Woche 4	7/93 (7,5)	2/30 (6,7)	5/63 (7,9)
Woche 8	30/93 (32,3)	7/30 (23,3)	23/63 (36,5)
Woche 12	48/93 (51,6)	14/30 (46,7)	34/63 (54,0)
Woche 26	59/93 (63,4)	15/30 (50,0)	44/63 (69,8)
Woche 39	68/93 (73,1)	19/30 (63,3)	49/63 (77,8)
Woche 52	70/93 (75,3)	23/30 (76,7)	47/63 (74,6)
Verbesserung in der Röte der Angiofibrome			
Woche 4	10/93 (10,8)	2/30 (6,7)	8/63 (12,7)
Woche 8	20/93 (21,5)	3/30 (10,0)	17/63 (27,0)
Woche 12	28/93 (30,1)	6/30 (20,0)	22/63 (34,9)
Woche 26	35/93 (37,6)	7/30 (23,3)	28/63 (44,4)
Woche 39	34/93 (36,6)	7/30 (23,3)	27/63 (42,9)
Woche 52	38/93 (40,9)	10/30 (33,3)	28/63 (44,4)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS			

Verbesserungen in der Größe der Angiofibrome gemäß IRC wurden bereits nach vier Wochen bei 7,5 % der Patienten registriert. Die Verbesserungsrate nahm im Studienverlauf kontinuierlich zu und lag nach 52 Wochen bei 75,3 %.

Analoge Ergebnisse zeigten sich auch für die Patienten, die bereits in der Studie NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten; nach 52 Wochen zeigten 76,7 % der Patienten eine Verbesserung in der Größe der Angiofibrome.

Unter den Patienten, die in der Studie NPC-12G-2 erstmals Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten, zeigte sich bereits nach vier Wochen bei 7,9 % der Patienten eine Verbesserung in der Größe der Angiofibrome. Nach 52 Wochen hatten 74,6 % der Patienten eine Verbesserung in der Größe der Angiofibrome erreicht.

Verbesserungen in der Röte der Angiofibrome gemäß IRC wurden bereits nach vier Wochen bei 10,8 % der Patienten registriert. Die Verbesserungsrate nahm im Studienverlauf kontinuierlich zu und erreichte nach 52 Wochen 40,9 %.

Analoge Ergebnisse zeigten sich auch für die Patienten, die bereits in der Studie NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten; nach 52 Wochen zeigten 33,3 % der Patienten eine Verbesserung in der Röte der Angiofibrome.

Unter den Patienten, die in der Studie NPC-12G-2 erstmals Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten, zeigte sich bereits nach vier Wochen bei 12,7 % der Patienten eine Verbesserung in der Röte der Angiofibrome. Nach 52 Wochen hatten 44,4 % der Patienten eine Verbesserung in der Röte der Angiofibrome erreicht.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 52 (deskriptive Darstellung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)

Hyftor 2 mg/g						
Patienten mit Ereignis n/N (%)						
3	2	1	0	-1	-2	nicht bewertet
Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome zu Woche 52 (deskriptive Darstellung)						
18/93 (19,4)	50/93 (53,8)	18/93 (19,4)	1/87 (1,1)	0	0	0
Scoring: 3: deutlich verbessert, 2: verbessert, 1: leicht verbessert, 0: unverändert, -1: leicht exazerbiert, -2: exazerbiert						
FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS						

Bis Woche 52 erreichten 18 Patienten eine deutliche Verbesserung und 50 Patienten eine Verbesserung. Weitere 18 Patienten zeigten eine leichte Verbesserung und bei einem Patienten war der Zustand unverändert.

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.3 Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-2	Die Beurteilung der Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf erfolgte auf der Basis von Fotografien durch das IRC. Die Verbesserung wurde mittels eines Scorings von 3 (deutlich verbessert), 2 (verbessert), 1 (leicht verbessert), 0 (unverändert), -1 (leicht exazerbiert) und -2 (exazerbiert) bewertet (siehe Tabelle 4-10). Der Endpunkt wurde zu Studienbeginn, nach Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 erhoben.

Studie	Operationalisierung
	Die Verbesserung wurde gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert). Die Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf wurde auf Basis des FAS, eingeschränkt auf Patienten mit hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf zu Studienbeginn, analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis berichtet.
FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie NPC-12G-2 um eine offene, einarmige Studie zu Hyftor 2 mg/g Gel handelt, wird entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf			
Woche 4	0/18 (0,0)	0/4 (0,0)	0/14 (0,0)
Woche 8	2/18 (11,1)	0/4 (0,0)	2/14 (14,3)
Woche 12	5/18 (27,8)	0/4 (0,0)	5/14 (35,7)
Woche 26	9/18 (50,0)	0/4 (0,0)	9/14 (64,3)
Woche 39	11/18 (61,1)	1/4 (25,0)	10/14 (71,4)
Woche 52	13/18 (72,2)	1/4 (25,0)	12/14 (85,7)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS			

Zu Studienbeginn wiesen 18 Patienten der Studie NPC-12G-2 hypomelanotische Maculae auf dem Kopf auf. Gemäß IRC wurde bis Woche 52 bei 13 Patienten (72,2 %) eine Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf beobachtet.

Analoge Ergebnisse zeigten sich auch für die Patienten, die bereits in der Studie NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten; nach 52 Wochen zeigten 25 % der Patienten eine Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf.

Unter den Patienten, die in der Studie NPC-12G-2 erstmals Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten, zeigte sich nach 52 Wochen 85,7 % der Patienten eine Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf.

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.4 Verbesserung der Plaques auf dem Kopf – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Verbesserung der Plaques auf dem Kopf – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-2	<p>Die Beurteilung der Verbesserung der Plaques auf dem Kopf erfolgte auf Basis von Fotografien durch das IRC. Die Verbesserung wurde mittels eines Scorings von 3 (deutlich verbessert), 2 (verbessert), 1 (leicht verbessert), 0 (unverändert), -1 (leicht exazerbiert) und -2 (exazerbiert) bewertet (siehe Tabelle 4-11).</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Studienbeginn, nach Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 26, Woche 39 und Woche 52 erhoben.</p> <p>Die Verbesserung wurde gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).</p> <p>Die Verbesserung der Plaques auf dem Kopf wurde auf Basis des FAS, eingeschränkt auf Patienten mit Plaques auf dem Kopf zu Studienbeginn, analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis berichtet.</p>
FAS: Full Analysis Set; IRC: Independent Review Committee	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie NPC-12G-2 um eine offene, einarmige Studie zu Hyftor 2 mg/g Gel handelt, wird entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verbesserung der Plaques auf dem Kopf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Verbesserungen der Plaques auf dem Kopf			
Woche 4	0/47 (0,0)	0/13 (0,0)	0/34 (0,0)
Woche 8	2/47 (4,3)	0/13 (0,0)	2/34 (5,9)
Woche 12	14/47 (29,8)	5/13 (38,5)	9/34 (26,5)
Woche 26	23/47 (48,9)	8/13 (61,5)	15/34 (44,1)
Woche 39	28/47 (59,6)	9/13 (69,2)	19/34 (55,9)
Woche 52	30/47 (63,8)	11/13 (84,6)	19/34 (55,9)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS			

Zu Studienbeginn wiesen 47 Patienten der Studie NPC-12G-2 hypomelanotische Maculae auf dem Kopf auf. Gemäß IRC wurde bis Woche 52 bei 30 Patienten (63,8 %) eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf beobachtet.

Analoge Ergebnisse zeigten sich auch für die Patienten, die bereits in der Studie NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten; nach 52 Wochen zeigten 84,6 % der Patienten eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf.

Unter den Patienten, die in der Studie NPC-12G-2 erstmals Hyftor 2 mg/g Gel erhalten hatten, zeigte sich nach 52 Wochen bei 55,9 % der Patienten eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf.

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NPC-12G-2	<p>UE wurden gemäß MedDRA Version 20.1, in japanischer Sprache, kodiert. Die Beurteilung der Schwere (mild, moderat, schwere) erfolgte gemäß präspezifizierter Kriterien (Nobelpharma Co., Ltd. 2021).</p> <p>Es werden die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie UE von besonderem Interesse ^a dargestellt. UE nach SOC und PT werden gemäß den Anforderungen der Dossievorlage ausgewertet ^b.</p> <p>UE wurden auf Basis des SAS analysiert. Es werden die absoluten Häufigkeiten und Anteile der Patienten mit Ereignis berichtet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>a: UE von besonderem Interesse sind definiert als UE, die zum Therapieabbruch führten und Symptome von Hautirritationen (wie Erythemen, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme). Relevante Symptome von Hautirritationen wurden durch einen verblindeten medizinischen Sachverständigen identifiziert.</p> <p>b: Für schwere UE nach SOC und PT waren die in den Dossievorlagen festgelegten Häufigkeitskriterien nicht erfüllt, sodass dazu keine Auswertungen darzustellen sind.</p> <p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie NPC-12G-2 um eine offene, einarmige Studie zu Hyftor 2 mg/g Gel handelt, wird entsprechend den Anforderungen der Dossievorlage das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Gesamtraten der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)

Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
86/94 (91,5)	27/30 (90,0)	59/64 (92,2)
Schwere unerwünschte Ereignisse		
6/94 (6,4)	2/30 (6,7)	4/64 (6,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
9/94 (9,6)	2/30 (6,7)	7/64 (10,9)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
2/94 (2,1)	0/30 (0,0)	2/64 (3,1)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; SAS: Safety Analysis Set		

Jegliche UE wurden bei 86 von 94 Patienten (91,5 %) der Studie NPC-12G-2 beobachtet. Schwere UE traten bei sechs Patienten (6,4 %) auf. Mindestens ein SUE wurde bei neun Patienten (9,6 %) beobachtet.

Bei zwei Patienten (2,1 %) wurden UE, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet. Ursache des Behandlungsabbruchs waren bei einem Patienten ein UE der SOC Augenerkrankung (PT: Augenirritation) sowie ein weiteres UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (PT: Hautrötung). Bei dem anderen Patienten führte ein UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (PT: Kontaktdermatitis) zum Behandlungsabbruch.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)

Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
80/94 (85,1)	23/30 (76,7)	57/64 (89,1)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; SAS: Safety Analysis Set		

UE von besonderem Interesse wurden bei 80 von 94 Patienten (85,1 %) beobachtet.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)

Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – gesamte SOC		
41/94 (43,6)	12/30 (40,0)	29/64 (45,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Reizung an der Applikationsstelle		
29/94 (30,9)	8/30 (26,7)	21/64 (32,8)
Augenerkrankungen – gesamte SOC		
18/94 (19,1)	5/30 (16,7)	13/64 (20,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – gesamte SOC		
23/94 (24,5)	7/30 (23,3)	16/64 (25,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – gesamte SOC		
81/94 (86,2)	27/30 (90,0)	54/64 (84,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Akne		
33/94 (35,1)	14/30 (46,7)	19/64 (29,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Dermatitis akneiform		
10/94 (10,6)	3/30 (10,0)	7/64 (10,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Kontaktdermatitis		
15/94 (16,0)	2/30 (6,7)	13/64 (20,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Trockene Haut		
35/94 (37,2)	11/30 (36,7)	24/64 (37,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Ekzem		
18/94 (19,1)	3/30 (10,0)	15/64 (23,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Erythem		
11/94 (11,7)	3/30 (10,0)	8/64 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Pruritus		
11/94 (11,7)	4/30 (13,3)	7/64 (10,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – gesamte SOC		
43/94 (45,7)	16/30 (53,3)	27/64 (42,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Stomatitis		
18/94 (19,1)	8/30 (26,7)	10/64 (15,6)
Erkrankungen des Nervensystems – gesamte SOC		
17/94 (18,1)	3/30 (10,0)	14/64 (21,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – gesamte SOC		
66/94 (70,2)	19/30 (63,3)	47/64 (73,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Follikulitis		
10/94 (10,6)	2/30 (6,7)	8/64 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Gastroenteritis		
10/94 (10,6)	2/30 (6,7)	8/64 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Grippe		
21/94 (22,3)	9/30 (30,0)	12/64 (18,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen – PT Nasopharyngitis		
49/94 (52,1)	16/30 (53,3)	33/64 (51,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen – gesamte SOC		
11/94 (11,7)	3/30 (10,0)	8/64 (12,5)
Untersuchungen – gesamte SOC		
18/94 (19,1)	3/30 (10,0)	15/64 (23,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – gesamte SOC		
27/94 (28,7)	7/30 (23,3)	20/64 (31,3)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SAS: Safety Analysis Set		

Häufigste berichtete UE nach SOC waren UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (81 Patienten; 86,2 %), der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (66 Patienten, 70,2 %), der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (43 Patienten; 45,7 %) und der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (41 Patienten; 43,6 %).

Auf PT-Ebene waren Nasopharyngitis (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, 49 Patienten; 52,1 %), trockene Haut (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; 35 Patienten; 37,2 %) sowie Akne (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; 33 Patienten; 35,1 %) am häufigsten.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)

Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-1 Hyftor 2 mg/g	NPC-12G-2 Hyftor 2 mg/g
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Chirurgische und medizinische Eingriffe – gesamte SOC		
4/94 (6,3)	0/30 (0,0)	4/64 (6,3)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; SOC: System Organ Class; SAS: Safety Analysis Set		

Häufigstes berichtetes SUE nach SOC waren SUE der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe (vier Patienten; 6,3 %).

Zu Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

In Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97 findet sich eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 zu Woche 52 getrennt nach den in 4.2.5.5 aufgeführten Subgruppen, die für die vorliegende Indikation von Interesse sind.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für kombinierte Verbesserung der Angiofibrome, Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf und Verbesserung der Plaques auf dem Kopf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, FAS)

Endpunkt	Hyftor 2 mg/g					
	Patienten mit Ereignis n/N (%)					
Subgruppe	Geschlecht		Alter		Krankheitsschwere	
Ausprägung	männlich	weiblich	Kinder (≤18 Jahre)	Erwachsene (>18 Jahre)	schwer (vorbehandelt)	leicht (nicht vorbehandelt)
Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome	30/36 (83,3)	38/51 (74,5)	36/48 (75,0)	32/39 (82,1)	23/28 (82,1)	45/59 (76,3)
Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf	7/9 (77,8)	6/9 (66,7)	13/17 (76,5)	0/1 (0,0)	0/4 (0,0)	9/14 (64,3)
Verbesserung der Plaques auf dem Kopf	17/22 (77,3)	13/23 (56,5)	21/31 (67,7)	9/14 (64,3)	10/15 (66,7)	20/30 (66,7)

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse zu UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie NPC-12G-2, SAS)

Endpunkt	Hyftor 2 mg/g					
	Patienten mit Ereignis n/N (%)					
Subgruppe	Geschlecht		Alter		Krankheitsschweregrad	
Ausprägung	männlich	weiblich	Kinder (≤18 Jahre)	Erwachsene (>18 Jahre)	schwer (vorbehandelt)	leicht (nicht vorbehandelt)
Jegliche UE	36/41 (87,8)	50/53 (94,3)	46/50 (92,0)	40/44 (90,9)	27/31 (87,1)	59/63 (93,7)
Schwere UE	6/41 (14,6)	3/53 (5,7)	7/50 (14,0)	2/44 (4,5)	4/31 (12,9)	5/63 (7,9)
SUE	4/41 (9,8)	2/53 (3,8)	3/50 (6,0)	3/44 (6,8)	3/31 (9,7)	3/63 (4,8)
UE, die zum Therapieabbruch führten	1/41 (2,4)	1/53 (1,9)	1/50 (2,0)	1/44 (2,3)	1/31 (3,2)	1/63 (1,6)
UE von besonderem Interesse	35/41 (85,4)	45/53 (84,9)	45/50 (90,0)	35/44 (79,5)	28/31 (90,3)	52/63 (82,5)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-98: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studie	Zugehörige Quellen		
		Studienberichte und Zusatzanalysen	Registereinträge	Publikationen und sonstige Quellen
1	NPC-12G-2	ja Nobelpharma Co., Ltd. 2019a Nobelpharma Co., Ltd. 2019b	ja ClinicalTrialsGOV 2019 WHO ICTRP 2020	ja Wataya-Kaneda et al. 2020

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Hyftor 2 mg/g Gel zur Behandlung des fazialen Angiofibroms bei Erwachsenen und Kindern mit tuberösem Sklerosekomplex zu bewerten, werden die randomisierten Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 sowie ergänzend die offene, nicht kontrollierte Studie NPC-12G-2 herangezogen. Da es sich bei Hyftor 2 mg/g Gel um ein Orphan Drug handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt.

Die Studie NPC-12G-1 ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelverblindete Phase-III-Parallelgruppenstudie mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen. Behandelnde Ärzte, Patienten und die Endpunktbeurteiler des IRC waren in Bezug auf die Patientenzuteilung zu den Behandlungsgruppen verblindet. Die Studie ist der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Aufgrund der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität, der Endpunktbeurteilung durch ein IRC sowie der Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit der Studie NPC-12G-1 auszugehen. Die präsentierten Endpunkte (kombinierte Verbesserung der Angiofibrome, Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA, Verbesserung der hypomelanotischen Maculae und Verbesserung der Plaques auf dem Kopf sowie UE) sind geeignet, um den Verlauf der dermatologischen Symptomatik von Patienten mit tuberöser Sklerose zu erfassen.

Die Studie OSD-001-001 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Dosisfindungsstudie mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen. Behandelnde Ärzte und Patienten waren in Bezug auf die Patientenzuteilung zu den Behandlungsgruppen verblindet. Die Studie ist der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Aufgrund der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie der Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit der Studie OSD-001-001 auszugehen. Die präsentierten Endpunkte (kombinierte Verbesserung der Angiofibrome und UE) sind geeignet, um den Verlauf der dermatologischen Symptomatik von Patienten mit tuberöser Sklerose zu erfassen.

Ergänzend wird die offene, nicht kontrollierte Studie NPC-12G-2 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Diese Studie ermöglicht zwar keinen direkten Vergleich mit einer Kontrolltherapie, erlaubt aber Aussagen über den Behandlungseffekt von Hyftor 2 mg/g Gel über eine Dauer von 52 Wochen. Die beobachteten Effekte in Bezug auf die Endpunkte kombinierte Verbesserung der Angiofibrome, Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf und Verbesserung der Plaques auf dem Kopf können als valide Hinweise auf den Effekt von Hyftor 2 mg/g Gel über den gesamten Studienverlauf angesehen werden, insbesondere unter Berücksichtigung der sehr geringen Verbesserungsraten in der Placebo-Gruppe der Studie NPC-12G-1.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Hyftor 2 mg/g Gel im Vergleich zur zVT auf Basis der Zulassungsstudien ist in Tabelle 4-99 zusammengefasst.

Tabelle 4-99: Übersicht über die Einstufung des Zusatznutzens von Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Hyftor 2 mg/g; Placebo Anteil der Patienten mit Ereignis (%) ^a	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo RR [95 %-KI], p-Wert ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität ^b			
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	Keine Ereignisse		Nicht belegt
Morbidität			
Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome			Beträchtlich
NPC-12G-1	60,0; 0,0	39,43 [2,48; 626,22], 0,0092	
OSD-001-001	100,0; 25,0	3,57 [1,47; 8,69], 0,0050	
NPC-12G-2	73,1; n.k.	-	
Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA			Beträchtlich
NPC-12G-1	93,3; 31,3	2,99 [1,77; 5,04], <0,0001	
Verbesserungen der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf			Nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Hyftor 2 mg/g; Placebo Anteil der Patienten mit Ereignis (%) ^a	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo RR [95 %-KI], p-Wert ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
NPC-12G-1 NPC-12G-2	25,0; 40,0 72,2; n.k.	0,63 [0,08; 4,66], 0,6465 -	
Verbesserungen der Plaques auf dem Kopf			Gering
NPC-12G-1 NPC-12G-2	46,2; 6,3 63,8; n.k.	7,38 [1,01; 53,83], 0,0485 -	
Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse			
Jegliche unerwünschte Ereignisse			Nicht belegt ^c
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	90,0; 68,8 87,5; 58,3 91,5; n.k.	1,31 [1,01; 1,70], 0,0442 1,50 [0,87; 2,59], 0,1445 -	
Schwere unerwünschte Ereignisse			
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	0,0; 0,0 12,5; 0,0 6,4; n.k.	- 4,41 [0,20; 95,97], 0,3449 -	Nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	3,3; 0,0 12,5; 8,3 9,6; n.k.	3,20 [0,14; 75,52], 0,4713 1,50 [0,11; 20,68], 0,7620 -	Nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten			
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	0,0; 0,0 0,0; 0,0 2,1; n.k.	- - -	Nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	80,0; 46,9 87,5; 25,0 85,1; n.k.	1,71 [1,17; 2,57], 0,0106 3,50 [1,27; 9,65], 0,0154 -	Geringerer Nutzen, Ausmaß: Gering
Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	63,3; 25,0 87,5; 8,3 86,2; n.k.	2,53 [1,31; 4,90], 0,0057 10,50 [1,58; 69,83], 0,0150 -	Geringerer Nutzen, Ausmaß: Gering
Unerwünschte Ereignisse mit dem PT Trockene Haut			
NPC-12G-1 OSD-001-001 NPC-12G-2	36,7; 12,5 50,0; 8,3 37,2; n.k.	2,93 [1,05; 8,22], 0,0406 6,00 [0,81; 44,35], 0,0792 -	Nachteil, klinisch nicht relevant
a: Dargestellt sind die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 zu Woche 12 sowie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 zu Woche 52			
b: Erhoben über UE			

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Hyftor 2 mg/g; Placebo Anteil der Patienten mit Ereignis (%) ^a	Hyftor 2 mg/g vs. Placebo RR [95 %-KI], p-Wert ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
c: Zwar liegt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Hyftor vor, da der Effekt aber nur geringfügig ist, führt dies zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“.			
KI: Konfidenzintervall; n.k.: nicht kontrolliert; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Mortalität

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

Morbidität

Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome

Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001, wobei unterschiedliche jedoch gleichermaßen relevante Bewertungskriterien zur Beurteilung der Verbesserung in den beiden Studien herangezogen wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

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

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

In der Studie OSD-001-001 wurde zum Behandlungsende (Woche 12) bei 100,0 % der Hyftor-Patienten und bei 25,0 % der Placebo-Patienten eine kombinierte Verbesserung der Angiofibrome durch die Prüfarzte berichtet. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 3,57 [1,47; 8,69], p=0,0050). Das stellt eine beträchtliche, für die Patienten sehr relevante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer kombinierten Verbesserung der Angiofibrome durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel dar.

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

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

Durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung verzeichnet. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 (BMJ 2019) ergibt sich für den Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome ein **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß** von Hyftor gegenüber der zVT.

Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA

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

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

Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf

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

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

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

Verbesserung der Plaques auf dem Kopf

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

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

Durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel wird eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung erzielt. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 (BMJ 2019) ergibt sich für den Endpunkt Verbesserung der Plaques auf dem Kopf ein **Zusatznutzen von geringem Ausmaß** von Hyftor gegenüber der zVT.

Nebenwirkungen: unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich UE zeigten sich in der Studie NPC-12G-1 nur wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden nicht berichtet. SUE traten lediglich bei einem Hyftor-Patienten auf. Die Auswertung jeglicher UE zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel (RR [95 %-KI]: 1,31 [1,01; 1,70], $p=0,0442$). Da der Effekt aber nur geringfügig ist, führt dies zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“. Hinsichtlich UE von besonderem Interesse (RR [95 %-KI]: 1,71 [1,17; 2,57], $p=0,0106$) sowie UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR [95 %-KI]: 2,53 [1,31; 4,90], $p=0,0057$) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Hyftor 2 mg/g Gel. Die Auswertung der UE mit dem PT Trockene Haut aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Hyftor 2 mg/g

Gel (RR [95 %-KI]: 2,93 [1,05; 8,22], $p=0,0406$). Da der Effekt aber nur geringfügig ist, führt dies zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“.

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

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

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

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

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2 zeigen, dass durch Hyftor 2 mg/g Gel eine effektive Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter möglich ist. Durch die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel kann eine schnelle Verbesserung sowohl in Röte als auch Größe fazialer Angiofibrome erreicht werden. Im Vergleich zur Behandlung mit der zVT stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Zusätzlich kann durch Hyftor 2 mg/g Gel eine Verbesserung der Plaques auf dem Kopf erzielt werden. Die Dauerhaftigkeit der Wirksamkeit wird durch die Ergebnisse der Langzeitstudie NPC-12G-2 bestätigt. Für die Kategorie Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß von Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber der zVT. Darüber hinaus konnte mit den differenzierten Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des SF-36 eine signifikant verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität in den drei Skalenwerten Vitalität, soziale Funktion und psychische Gesundheit nach drei Monaten Behandlung gegenüber Baseline gezeigt werden (Hatano et al. 2020).

Weiterhin belegen die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1, OSD-001-001 und NPC-12G-2, dass die Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel für Betroffene allgemein gut verträglich ist. In den Studien NPC-12G-1 wurden keine UE, die zum Therapieabbruch führen, beobachtet. Schwere UE wurden in der Studie NPC-12G-1 ebenfalls nicht und in der Studie OSD-001-001 nur bei

einem Patienten berichtet. SUE traten unter der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel lediglich je bei einem Patienten der Studie NPC-12G-1 und der Studie OSD-001-001 auf. Auf die anhand der UE von besonderem Interesse untersuchten Nebenwirkungen kann mittels der in der Fachinformation beschriebenen Maßnahmen adäquat reagiert werden; dies gilt auch für die im Vergleich zur zVT unter Hyftor 2 mg/g Gel häufiger beobachteten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Plusultra pharma 2023a). Wie die Ergebnisse der Studie NPC-12G-2 belegen, bleibt die gute Verträglichkeit auch bei einer langfristigen Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel erhalten.

Auch die Befragung zur Patientenzufriedenheit in der Studie NPC-12G-2 unterstreicht die gute Verträglichkeit der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel – knapp 90% der Patienten waren extrem zufrieden oder zufrieden mit der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel (ClinicalTrialsGOV 2019). Hyftor 2 mg/g Gel zeigt somit ein mit der zVT vergleichbares Verträglichkeitsprofil ohne Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ist somit ein Zusatznutzen von Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber der zVT nicht belegt.

Darüber hinaus ergibt sich der Zusatznutzen für Hyftor 2 mg/g Gel aus dem bisher ungedeckten Bedarf im AWG (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2):

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs durch Hyftor 2 mg/g Gel als erstes zugelassenes Arzneimittel in einer seltenen Erkrankung, bei der bislang nur off-label Therapien zur Verfügung stehen.
- Wirksame und zugleich schmerzfreie Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber chirurgischen Verfahren wie z.B. der Lasertherapie oder Dermabrasion. Chirurgische Verfahren müssen zum Einen aufgrund der hohen Rezidivrate wiederholt angewendet werden und kommen zum Anderen aufgrund der schmerzhaften, invasiven Art und der Notwendigkeit für eine mindestens lokalen Anästhesie insbesondere bei Kindern nur selten in Frage.
- Qualitätsgesicherte und somit hinsichtlich der Wirksamkeit standardisierte Anwendung mit Hyftor 2 mg/g Gel gegenüber den off-label Hyftor-Anwendungen. Topische off-label Hyftor-Anwendungen werden in der Apotheke patientenindividuell und ohne standardisierte Herstellungsformel angemischt, wodurch keine dauerhaft gleichbleibende und verlässliche Wirksamkeit garantiert werden kann.
- Einfache, bequeme und verlässlich wirksame Anwendung von Hyftor 2 mg/g Gel zuhause durch den Patienten. Dies kann zu einer langfristigen Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen. Schlussendlich kann dadurch einer Verschlimmerung der AF im Zeitverlauf und somit ggf. der Notwendigkeit für den Einsatz chirurgischer Verfahren im weiteren Verlauf vorgebeugt werden.
- Schließung der bisherigen Unterversorgung mit Hyftor 2 mg/g Gel. Bei chirurgischen Verfahren waren Patienten bislang auf eine Behandlung in spezialisierten Zentren

angewiesen, was auch einen zeitlichen Aufwand für die Patienten bedeutete. Bei der Therapie mit topischen off-label Hyftor-Anwendungen waren Patienten bislang auf die Bereitschaft einer Apotheke, den Wirkstoff einzukaufen und anzumischen, angewiesen. Die Patienten hatten dennoch keine Verlässlichkeit, jedes Mal eine gleich wirksame off-label Hyftor-Anwendung zu erhalten. Mit Hyftor 2 mg/g Gel als neue Therapieoption fallen diese Einschränkungen weg. Somit trägt Hyftor 2 mg/g Gel zu einer verbesserten Versorgung der Patienten bei.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Jahren und älter mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibrom	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Biondo G., Greco S., Mavilia L. und Mercuri, S. R. 2014. *Treatment of nodular facial angiofibromas in tuberous sclerosis, using ultrapulse carbon dioxide laser*. Clinical and experimental dermatology 39 (6), S. 738–740.
2. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2019. *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist: AM-NutzenV*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 17.07.2023.
3. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase III Trial of Topical Formulation of Sirolimus to Skin Lesions in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC): NCT02635789. NPC-12G-1*. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02635789>, abgerufen am: 03.07.2023.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Long-term, Single-arm, Open-label Trial of NPC-12G (Topical Formulation of Sirolimus) to Angiofibroma and Other Skin Lesions in Patients With Tuberous Sclerosis Complex*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634931>, abgerufen am: 24.11.2022.
5. Des Jarlais D. C., Lyles C. und Crepaz, Nicole 2004. *Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement*. American journal of public health 94 (3), S. 361–366.
6. Dill P. E., Bessis D., Guidi B., Hadj-Rabia S., Itin P., Koenig M. K., Moreno-Artero E., Erlanger T. E., Cattaneo M., Weber P. und Wataya-Kaneda, Mari 2022. *Validation of the Index for Facial Angiofibromas: A new scoring tool to assess facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex*. Journal of the American Academy of Dermatology 87 (6), S. 1448–1450.
7. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L. L., Poryo M., Graf N., Kries R. von, Heinrich B., Ebrahimi-Fakhari D., Flotats-Bastardas M., Gortner L., Zemlin M. und Meyer, Sascha 2018. *Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study*. Orphanet journal of rare diseases 13 (1), S. 117.
8. Europäische Kommission 2023. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 15.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Hyftor - Sirolimus" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: C(2023) 3336 final*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230515158899/dec_158899_de.pdf, abgerufen am: 17.07.2023.
9. Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2000. *Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden*. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:DE:PDF#:~:text=%C3%BCber%20Arzneimittel%20f%C3%BCr%20seltene%20Leiden,-DAS%20EUROP%C3%84ISCHE%20PARLAMENT&text=Patienten%20mit%20seltene%20Leiden%20m%C3%BCssen, die%20pharmazeutische%20Industrie%20gef%C3%B6rdert%20werden.>, abgerufen am: 15.02.2023.
10. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Public summary of opinion on orphan designation: Sirolimus for the treatment of tuberous sclerosis*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1886-public-summary-opinion-orphan-designation-sirolimus-treatment-tuberous-sclerosis_en.pdf, abgerufen am: 23.01.2023.
11. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Orphan Maintenance Assessment Report: Hyftor (Sirolimus): Treatment of tuberous sclerosis. EU/3/17/1910*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/hyftor-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_.pdf, abgerufen am: 28.07.2023.
12. Foster R. S., Bint L. J. und Halbert, Anne R. 2012. *Topical 0.1% rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: a pilot study of four patients*. The Australasian journal of dermatology 53 (1), S. 52–56.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-032. Data on File.*
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.02.2023 B3 in Kraft getreten am 4. Februar 2023.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf, abgerufen am: 15.02.2023.
15. Hatano T., Ohno Y., Imai Y., Moritake J., Endo K., Tamari M. und Egawa, Shin 2020. *Improved health-related quality of life in patients treated with topical sirolimus for facial angiofibroma associated with tuberous sclerosis complex.* Orphanet journal of rare diseases 15 (1), S. 133.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022.* Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 03.04.2023.
17. Knöpfel N., Martín-Santiago A., Bauza A. und Hervás, J. A. 2014. *Topical 0.2% rapamycin to treat facial angiofibromas and hypomelanotic macules in tuberous sclerosis.* Actas dermo-sifiliograficas 105 (8), S. 802–803.
18. Koenig M. K., Bell C. S., Hebert A. A., Roberson J., Samuels J. A., Slopis J. M., Tate P. und Northrup, Hope 2018. *Efficacy and Safety of Topical Rapamycin in Patients With Facial Angiofibromas Secondary to Tuberous Sclerosis Complex: The TREATMENT Randomized Clinical Trial.* JAMA dermatology 154 (7), S. 773–780.
19. Monaghan M., Takhar P., Langlands L., Knuf M. und Amin, Sam 2022. *Impact of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex and reported efficacy of available treatments.* Frontiers in medicine 9 (967971), S. 1–15.
20. National Organization for Rare Disorders (NORD) 2023. *Tuberous Sclerosis.* Verfügbar unter: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tuberous-sclerosis/>, abgerufen am: 19.07.2023.
21. Nobelpharma Co., Ltd. 2015. *Clinical Study Report A Group Titration Study in Facial Skin Lesions Associated with Tuberous Sclerosis Complex to Estimate the Safety and Effective Dose of OSD-001 by a Placebo-controlled, Double-blind, Randomized, Parallel Group Design for Each Dose (Phase I/II).* Data on File.
22. Nobelpharma Co., Ltd. 2017. *Clinical Study Report A Phase 3 Study of NPC-12G Gel in Patients with Skin.* Data on file.
23. Nobelpharma Co., Ltd. 2019a. *Addendum to Clinical Study Report A long-term study of NPC-12G gel in patients with skin lesions associated with tuberous sclerosis complex; Protocol Number NPC-12G-2.* Data on File.
24. Nobelpharma Co., Ltd. 2019b. *Clinical Study Report A Long-term Study of NPC-12G Gel in Patients with Skin Lesions Associated with Tuberous Sclerosis Complex (Final Report).*
25. Nobelpharma Co., Ltd. 2021. *Clinical Study Report - Addendum A Phase 3 Study of NPC-12G Gel in Patients with Skin Lesions Associated with Tuberous Sclerosis Complex; Protocol Number: NPC-12G-1.* Data on File.

26. Northrup H., Aronow M. E., Bebin E. M., Bissler J., Darling T. N., Vries P. J. de, Frost M. D., Fuchs Z., Gosnell E. S., Gupta N., Jansen A. C., Jóźwiak S., Kingswood J. C., Knilans T. K., McCormack F. X., Pounders A., Roberds S. L., Rodriguez-Buritica D. F., Roth J., Sampson J. R., Sparagana S., Thiele E. A., Weiner H. L., Wheless J. W., Towbin A. J. und Krueger, Darcy A. 2021. *Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations*. *Pediatric neurology* 123 (2021), S. 50–66.
27. Northrup H. und Krueger, Darcy A. 2013a. *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. *Pediatric neurology* 49 (4), S. 243–254.
28. Northrup H. und Krueger, Darcy A. 2013b. *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. *Pediatric neurology* 49 (4), S. 243–254.
29. Plusultra pharma 2023a. *Fachinformation Hyftor*,
30. Plusultra pharma 2023b. *Expertenbriefing mit Prof. Dr. Markus Knuf: Therapieoptionen bei fazialem Angiofibrom. Data on file*.
31. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher, David 2010. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844940/?report=printable>, abgerufen am: 15.02.2023.
32. TSC Alliance 2021. *2021 Tuberous Sclerosis Complex: Diagnostic Criteria, Surveillance and Management Recommendations*. Verfügbar unter: <https://www.tscalliance.org/healthcare-professionals/diagnosis/>, abgerufen am: 19.07.2023.
33. Wataya-Kaneda M., Nagai H., Ohno Y., Yokozeki H., Fujita Y., Niizeki H., Yoshida K., Ogai M., Yoshida Y., Asahina A., Fukai K., Tateishi C., Hamada I., Takahata T., Shimizu K., Shimasaki S. und Murota, Hiroyuki 2020. *Safety and Efficacy of the Sirolimus Gel for TSC Patients With Facial Skin Lesions in a Long-Term, Open-Label, Extension, Uncontrolled Clinical Trial*. *Dermatol Ther (Heidelb)* 10 (4), S. 635–650.
34. Wataya-Kaneda M., Nakamura A., Tanaka M., Hayashi M., Matsumoto S., Yamamoto K. und Katayama, Ichiro 2017. *Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex : A Randomized Clinical Trial*. *JAMA dermatology* 153 (1), S. 39–48.
35. Wataya-Kaneda M., Ohno Y., Fujita Y., Yokozeki H., Niizeki H., Ogai M., Fukai K., Nagai H., Yoshida Y., Hamada I., Hio T., Shimizu K. und Murota, Hiroyuki 2018. *Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA dermatology* 154 (7), S. 781–788.
36. WHO ICTRP 2013. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with OSD-001 for skin lesions due to tuberous sclerosis complex.: JPRN-UMIN000012420*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012420>, abgerufen am: 03.07.2023.
37. WHO ICTRP 2017. *Phase III Trial of Topical Formulation of Sirolimus to Skin Lesions in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC): NCT02635789. NPC-12G-1*. Verfügbar

unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635789>, abgerufen am: 03.07.2023.

38. WHO ICTRP 2020. *Long-term Trial of Topical Sirolimus to Angiofibroma in Patient With Tuberous Sclerosis Complex: NCT02634931. NPC-12G-2*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634931>, abgerufen am: 03.07.2023.
39. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes, R. Brian 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association : JMLA 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-101: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 June 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tuberous sclerosis/	12602
2	(tubero?s sclerosis or TSC).af.	20467
3	1 or 2	20473
4	exp hemangiofibroma/	3405
5	(fac* adj4 angiofibrom*).af.	527
6	4 or 5	3547
7	exp sirolimus/ or exp rapamycin/	7525
8	(sirolimus or rapamycin or NPC-12).af.	138378
9	53123-88-9.m.	52683
10	7 or 8 or 9	138378
11	(random\$ or double-blind\$).tw.	2034367
12	placebo\$.mp.	525687
13	11 or 12	2260455
14	3 and 6 and 10 and 13	24
15	remove duplicates from 14	23

Tabelle 4-102: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2023	
Zeitsegment	1946 to June 29, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity ²²	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Tuberos Sclerosis/	6734
2	(tubero?s sclerosis or TSC).af.	13716
3	1 or 2	13716
4	exp angiofibroma/	1375
5	(fac* adj4 angiofibrom*).af.	381
6	4 or 5	1553
7	exp Sirolimus/	23151
8	(sirolimus or rapamycin or NPC-12 or 53123-88-9).af.	51505
9	7 or 8	53473
10	randomi#ed controlled trial.pt.	595550
11	randomi#ed.mp.	1068308
12	placebo.mp.	247282
13	10 or 11 or 12	1133323
14	3 and 6 and 9 and 13	12
15	remove duplicates from 14	12

²² Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 10 und 11 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren

Tabelle 4-103: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2023	
Zeitsegment	1991 to May, 2023	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Tuberos Sclerosis/	130
2	(tubero?s sclerosis or TSC).af.	489
3	1 or 2	489
4	exp angiofibroma/	16
5	(fac* adj4 angiofibrom*).af.	29
6	4 or 5	34
7	exp Sirolimus/	3048
8	(sirolimus or rapamycin or NPC-12 or 53123-88-9).af.	5091
9	7 or 8	5466
10	3 and 6 and 9	26
11	remove duplicates from 10	26

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-104: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 June 30	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tuberous sclerosis/	12602
2	(tubero?s sclerosis or TSC).af.	20467
3	1 or 2	20473
4	exp hemangiofibroma/	3405
5	(fac* adj4 angiofibrom*).af.	527
6	4 or 5	3547
7	exp sirolimus/ or exp rapamycin/	7525
8	(sirolimus or rapamycin or NPC-12).af.	138378
9	53123-88-9.rm.	52683
10	7 or 8 or 9	138378
11	3 and 6 and 10	277
12	remove duplicates from 11	272

Tabelle 4-105: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2023	
Zeitsegment	1946 to 2023 June 29	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Tuberous Sclerosis/	6734
2	(tubero?s sclerosis or TSC).af.	13716
3	1 or 2	13716
4	exp angiofibroma/	1375
5	(fac* adj4 angiofibrom*).af.	381

6	4 or 5	1553
7	exp Sirolimus/	23151
8	(sirolimus or rapamycin or NPC-12 or 53123-88-9).af.	51505
9	7 or 8	53473
10	3 and 6 and 9	99
11	remove duplicates from 10	99

Tabelle 4-106: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2023	
Zeitsegment	1991 to May, 2023	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Tuberous Sclerosis/	130
2	(tubero?s sclerosis or TSC).af.	489
3	1 or 2	489
4	exp angiofibroma/	16
5	(fac* adj4 angiofibrom*).af.	29
6	4 or 5	34
7	exp Sirolimus/	3048
8	(sirolimus or rapamycin or NPC-12 or 53123-88-9).af.	5091
9	7 or 8	5466
10	3 and 6 and 9	26
11	remove duplicates from 10	26

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-107: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.07.2023
Link	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Tuberous+Sclerosis+OR+angiofibroma&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=sirolimus+OR+rapamycin+OR+NPC-12&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
Suchstrategie	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; Tuberous Sclerosis OR angiofibroma [Conditions] AND sirolimus OR rapamycin OR NPC-12 [Intervention]
Treffer	38

Tabelle 4-108: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.07.2023
Suchstrategie	Tuberous Sclerosis AND sirolimus OR Tuberous Sclerosis AND rapamycin OR Tuberous Sclerosis AND NPC-12 OR angiofibroma AND sirolimus OR angiofibroma AND rapamycin OR angiofibroma AND NPC-12
Treffer	35 Einträge für 31 Studien

Tabelle 4-109: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.07.2023
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Tuberous+Sclerosis+AND+sirolimus+OR+Tuberous+Sclerosis+AND+rapamycin+OR+Tuberous+Sclerosis+AND+NPC-12+OR+angiofibroma+AND+sirolimus+OR+angiofibroma+AND+rapamycin+OR+angiofibroma+AND+NPC-12
Suchstrategie	Tuberous Sclerosis AND sirolimus OR Tuberous Sclerosis AND rapamycin OR Tuberous Sclerosis AND NPC-12 OR angiofibroma AND sirolimus OR angiofibroma AND rapamycin OR angiofibroma AND NPC-12
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-110: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.07.2023
Link	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Tuberous+Sclerosis+OR+angiofibroma&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=sirolimus+OR+rapamycin+OR+NPC-12&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=
Suchstrategie	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; Tuberous Sclerosis OR angiofibroma [Conditions] AND sirolimus OR rapamycin OR NPC-12 [Intervention]
Treffer	38

Tabelle 4-111: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.07.2023
Suchstrategie	Tuberous Sclerosis AND sirolimus OR Tuberous Sclerosis AND rapamycin OR Tuberous Sclerosis AND NPC-12 OR angiofibroma AND sirolimus OR angiofibroma AND rapamycin OR angiofibroma AND NPC-12
Treffer	35 Einträge für 31 Studien

Tabelle 4-112: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.07.2023
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Tuberous+Sclerosis+AND+sirolimus+OR+Tuberous+Sclerosis+AND+rapamycin+OR+Tuberous+Sclerosis+AND+NPC-12+OR+angiofibroma+AND+sirolimus+OR+angiofibroma+AND+rapamycin+OR+angiofibroma+AND+NPC-12
Suchstrategie	Tuberous Sclerosis AND sirolimus OR Tuberous Sclerosis AND rapamycin OR Tuberous Sclerosis AND NPC-12 OR angiofibroma AND sirolimus OR angiofibroma AND rapamycin OR angiofibroma AND NPC-12
Treffer	0

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden alle im Volltext gesichteten Publikationen eingeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden alle im Volltext gesichteten Publikationen eingeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrials.GOV 2007. *Rapamycin Therapy for Patients With Tuberous Sclerosis Complex and Sporadic LAM: NCT00457808 / CCHMC IRB # 02-10-16 R21CA103486*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00457808>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A5.
2. ClinicalTrials.GOV 2008. *Trial of Efficacy and Safety of Sirolimus in Tuberous Sclerosis and LAM: NCT00490789 / TESSTAL*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00490789>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrials.GOV 2012. *Rapamycin In Angiomyolipomas In Patients With Tuberous Sclerosis: NCT01217125 / EudraCT 2007-005978-30*. Fundacio Puigvert (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01217125>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrials.GOV 2012. *Topical Rapamycin Therapy to Alleviate Cutaneous Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and Neurofibromatosis I (NF1): NCT01031901 / HSC-MS-09-0259*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01031901>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrials.GOV 2013. *Long Term Follow Up for RAD001 Therapy of Angiomyolipomata in Patients With Tuberous Sclerosis (TSC) and Sporadic Lymphangioliomyomatosis (LAM): NCT00792766 / CCHMC IRB# 2008-0333*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00792766>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrials.GOV 2013. *RAD001 Therapy of Angiomyolipomata in Patients With TS Complex and Sporadic LAM: NCT00457964 / CCHMC IRB #2008-0812(04-07-22)*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00457964>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A5.

7. ClinicalTrials.GOV 2014. *Everolimus (RAD001) Therapy of Giant Cell Astrocytoma in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: NCT00411619 / CCHMC IRB# 06-07-50*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00411619>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
8. ClinicalTrials.GOV 2015. *Efficacy of RAD001/Everolimus in Autism and NeuroPsychological Deficits in Children With Tuberous Sclerosis Complex: NCT01730209 / NL38619.078.11*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01730209>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrials.GOV 2016. *Efficacy and Safety of Everolimus (RAD001) in Patients of All Ages With Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex (TSC)(EXIST-1): NCT00789828 / CRAD001M2301 2007-006997-27*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00789828>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrials.GOV 2016. *Tuberous Sclerosis Complex: Facial Angiofibroma Skin Cream: NCT01853423 / UTHSC TSC01 12-2008*. Le Bonheur Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01853423>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A5.
11. ClinicalTrials.GOV 2017. *Efficacy and Safety of RAD001 in Patients Aged 18 and Over With Angiomyolipoma Associated With Either Tuberous Sclerosis Complex (TSC) or Sporadic Lymphangioliomyomatosis (LAM): NCT00790400 / CRAD001M2302 2008-002113-48*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00790400>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrials.GOV 2017. *Everolimus (RAD001) Therapy for Epilepsy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC): NCT01070316 / 2009-0998*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01070316>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
13. ClinicalTrials.GOV 2017. *Topical Rapamycin and Calcitriol for Angiofibroma of Tuberous Sclerosis: NCT03140449 / 201306009MINB*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03140449>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
14. ClinicalTrials.GOV 2018. *A Placebo-controlled Study of Efficacy & Safety of 2 Trough-ranges of Everolimus as Adjunctive Therapy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC) & Refractory Partial-onset Seizures: NCT01713946 / CRAD001M2304 2011-000860-90*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01713946>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
15. ClinicalTrials.GOV 2018. *A Study of Everolimus in the Treatment of Neurocognitive Problems in Tuberous Sclerosis: NCT01954693 / SPON803-10 2011-004854-25*. Cardiff

University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01954693>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrials.GOV 2018. *Trial of RAD001 and Neurocognition in Tuberous Sclerosis Complex (TSC): NCT01289912 / 10-06-0247*. Mustafa Sahin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01289912>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

17. ClinicalTrials.GOV 2019. *Long-term Trial of Topical Sirolimus to Angiofibroma in Patient With Tuberous Sclerosis Complex: NCT02634931 / NPC-12G-2*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02634931>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A5.

18. ClinicalTrials.GOV 2020. *Everolimus for Cancer With TSC1 or TSC2 Mutation: NCT02201212 / 14-229 CRAD001MUS217T*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02201212>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

19. ClinicalTrials.GOV 2020. *Safety of Simvastatin in LAM and TSC: NCT02061397 / The SOS Trial*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02061397>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

20. ClinicalTrials.GOV 2020. *Topical Rapamycin to Erase Angiofibromas in TSC: NCT01526356 / HSC-MS-11-0501 Department of Defense USAMRMC*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01526356>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

21. ClinicalTrials.GOV 2021. *A Pilot Study To Evaluate The Effects of Everolimus on Brain mTOR Activity and Cortical Hyperexcitability in TSC and FCD: NCT02451696 / 14-00245*. NYU Langone Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02451696>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

22. ClinicalTrials.GOV 2021. *Rapalogues for Autism Phenotype in TSC: A Feasibility Study: NCT01929642 / AM00037881*. Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01929642>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrials.GOV 2021. *Safety and Efficacy of Everolimus (Afinitor(r)) in Chinese Adult Patients With Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT03525834 / CRAD001M2401*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03525834>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

24. ClinicalTrials.GOV 2021. *Topical Everolimus in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: NCT02860494 / 69HCL16_0062 2018-002531-18*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02860494>, abgerufen

am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

25. ClinicalTrials.GOV 2022. *Clinical Study of NPC-12Y Gel in Patients With Skin Lesions Associated With TSC: NCT05495425 / NPC-12Y-1*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05495425>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A6.

26. ClinicalTrials.GOV 2022. *Dose-Ranging Efficacy and Safety Study of Topical Rapamycin Cream for Facial Angiofibroma Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT03826628 / DSLP-01*. Dermatology Specialties Limited Partnership (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03826628>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

27. ClinicalTrials.GOV 2022. *Efficacy and Safety of Rapamycin Versus Vigabatrin in the Prevention of Tuberous Sclerosis Complex Symptoms in Infants: NCT04987463 / ViRap*. Katarzyna Kotulska (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04987463>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrials.GOV 2022. *Efficacy and Safety of Sirolimus in Children and Adolescents With Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma (JNA): NCT05549167 / NCHPOI-2022--09*. Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05549167>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrials.GOV 2022. *Feasibility of [11C]Acetate-Positron Emission Tomography (PET) in Lymphangiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex: NCT05467397 / 2019p003557*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05467397>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

30. ClinicalTrials.GOV 2022. *Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Rapamycin in Drug Resistant Epilepsy Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT05534672 / RaRE-TS*. Katarzyna Kotulska (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05534672>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

31. ClinicalTrials.GOV 2022. *RAPAMYCIN FOR KIDNEY ANGIOMYOLIPOMAS: NCT00126672 / 04-298 R01CA107164 P30CA006516*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00126672>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrials.GOV 2022. *Stopping TSC Onset and Progression 2B: Sirolimus TSC Epilepsy Prevention Study: NCT05104983 / 2021-0438 1R01FD007275*. Darcy Krueger (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05104983>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrials.GOV 2023. *A Phase IV Study of Safety and Efficacy of Everolimus in Taiwanese Patients With Tuberous Sclerosis Complex Who Have Renal Angiomyolipoma*

(TSC-AML): NCT05252585 / CRAD001M2402. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05252585>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

34. ClinicalTrials.GOV 2023. *Phase 2 Basket Trial of Nab-sirolimus in Patients With Malignant Solid Tumors With Pathogenic Alterations in TSC1/TSC2 Genes (PRECISION 1)*: NCT05103358 / TSC-007. Aadi Bioscience, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05103358>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A5.

35. ClinicalTrials.GOV 2023. *Roll-over Study to Collect and Assess Long-term Safety of Everolimus in Patients With TSC and Refractory Seizures Who Have Completed the EXIST-3 Study [CRAD001M2304] and Who Are Benefitting From Continued Treatment*: NCT02962414 / CRAD001M2X02B. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02962414>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

36. ClinicalTrials.GOV 2023. *Stopping TSC Onset and Progression 2: Epilepsy Prevention in TSC Infants*: NCT04595513 / 2019-1045. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04595513>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

37. ClinicalTrials.GOV 2023. *Topical Sirolimus Ointment for Cutaneous Angiofibromas in Subjects With Tuberous Sclerosis Complex*: NCT03363763 / AUCTA-UAP006-PH2. Aucta Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03363763>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

38. WHO ICTRP 2012. *Clinical trial in patients with tuberous sclerosis for the study of the effects of topical rapamycin in reducing facial tumors associated with the disease*: EUCTR2011-006308-12-ES / TSP-RAP-1. Fundación Investigación Hospital Ramón y Cajal (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006308-12-ES>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

39. WHO ICTRP 2012. *Ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad de la rapamicina en los angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa*: EUCTR2007-005978-30-ES / FP2007/02. FUNDACIÓ PUIGVERT (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005978-30-ES>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

40. WHO ICTRP 2012. *Randomised open label cross-over study into the efficacy of RApamycin in children with Tuberous sclerosis complex with intractable Epilepsy (RATE-trial)*: EUCTR2010-022655-29-NL / RATE-trial. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022655-29-NL>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

41. WHO ICTRP 2015. *Rapamycin Therapy for Patients With Tuberous Sclerosis Complex and Sporadic LAM: NCT00457808 / R21CA103486; CCHMC IRB # 02-10-16 / CCHMC IRB # 02-10-16 R21CA103486*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00457808>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A5.
42. WHO ICTRP 2015. *Topical Rapamycin Therapy to Alleviate Cutaneous Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and Neurofibromatosis I (NF1): NCT01031901 / HSC-MS-09-0259*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01031901>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
43. WHO ICTRP 2015. *Trial of Efficacy and Safety of Sirolimus in Tuberous Sclerosis and LAM: NCT00490789 / TESSTAL*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490789>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
44. WHO ICTRP 2017. *Metabolic changes in plasma of TSC patients treated with rapamycin using gas chromatography mass spectrometry: ChiCTR-OOB-14005683*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOB-14005683>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
45. WHO ICTRP 2017. *Topical Rapamycin and Calcitriol for Angiofibroma of Tuberous Sclerosis: NCT03140449 / 201306009MINB*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03140449>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
46. WHO ICTRP 2020. *Long-term Trial of Topical Sirolimus to Angiofibroma in Patient With Tuberous Sclerosis Complex: NCT02634931 / NPC-12G-2*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634931>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A5.
47. WHO ICTRP 2020. *Safety of Simvastatin in LAM and TSC: NCT02061397 / The SOS Trial*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02061397>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
48. WHO ICTRP 2020. *Sirolimus as Adjunctive Therapy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: ChiCTR2000031984*. West China Hospital, Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031984>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
49. WHO ICTRP 2020. *Topical Rapamycin to Erase Angiofibromas in TSC: NCT01526356 / Department of Defense USAMRMC; HSC-MS-11-0501 / HSC-MS-11-0501 Department of Defense USAMRMC*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526356>,
abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

50. WHO ICTRP 2021. *Comparison of the efficacy and safety of rapamycin versus vigabatrin in the prevention of Tuberous Sclerosis Complex symptoms in infants in the randomized clinical trial: EUCTR2020-003231-19-PL / ViRap*. The Children's Memorial Health Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003231-19-PL>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

51. WHO ICTRP 2021. *Rapalogues for Autism Phenotype in TSC: A Feasibility Study: NCT01929642 / AM00037881*. Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929642>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

52. WHO ICTRP 2021. *Topical rapamycin in facial angiofibroma: CTRI/2019/08/020503 / NIL*. MGM Medical College and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020503>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

53. WHO ICTRP 2022. *Clinical study of safety and efficacy of rapamycin topical medication for skin lesions due to tuberous sclerosis complex: JPRN-UMIN000015114*. Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015114>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A5.

54. WHO ICTRP 2022. *Clinical trial for development of topical rapamycin treatment for white macules due to tuberous sclerosis complex, vitiligo vulgaris, and other congenital diseases: JPRN-UMIN000006108*. Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006108>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

55. WHO ICTRP 2022. *Development of topical treatment with rapamycin for skin lesions of tuberous sclerosis complex: JPRN-UMIN000002844*. Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002844>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A5.

56. WHO ICTRP 2022. *Dose-Ranging Efficacy and Safety Study of Topical Rapamycin Cream for Facial Angiofibroma Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT03826628*. Dermatology Specialties Limited Partnership (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826628>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

57. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety of Rapamycin Versus Vigabatrin in the Prevention of Tuberous Sclerosis Complex Symptoms in Infants: NCT04987463 / ViRap*. Katarzyna Kotulska (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04987463>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
58. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety of Sirolimus in Children and Adolescents With Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma (JNA): NCT05549167 / NCHPOI-2022--09*. Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05549167>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
59. WHO ICTRP 2022. *Feasibility of [11C]Acetate-Positron Emission Tomography (PET) in Lymphangiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex: NCT05467397*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05467397>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
60. WHO ICTRP 2022. *Immune cell profiles in the blood in children, adolescents and adults with tuberous sclerosis complex disease and their correlation with organ manifestations and treatment response to immunotherapy with mTOR inhibitors: DRKS00022991*. Universitätsklinikum Münster (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022991>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A5.
61. WHO ICTRP 2022. *Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Rapamycin in Drug Resistant Epilepsy Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT05534672 / RaRE-TS*. Katarzyna Kotulska (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05534672>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
62. WHO ICTRP 2022. *Stopping TSC Onset and Progression 2B: Sirolimus TSC Epilepsy Prevention Study: NCT05104983 / IR01FD007275;2021-0438 / 2021-0438 IR01FD007275*. Darcy Krueger (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104983>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
63. WHO ICTRP 2023. *Placebo controlled study to assess the efficacy and safety of rapamycin in drug resistant epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: EUCTR2021-004548-64-PL / RaRE-TS*. The Children's Memorial Health Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004548-64-PL>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
64. WHO ICTRP 2023. *Stopping TSC Onset and Progression 2: Epilepsy Prevention in TSC Infants: NCT04595513 / 2019-1045*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04595513>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
65. WHO ICTRP 2023. *Study into treatment of children with difficult to treat epilepsy due to Tuberous sclerosis complex with Rapamycin: NTR3178 / NL3030;NTR3178;METC Erasmus MC : MEC-2010-362;ISRCTN wordt niet meer aangevraagd. / NTR3178 ISRCTN wordt niet meer aangevraagd. METC Erasmus MC : MEC-2010-362 NL3030*.

Erasmus University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3178>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

66. WHO ICTRP 2023. *Topical Sirolimus Ointment for Cutaneous Angiofibromas in Subjects With Tuberous Sclerosis Complex: NCT03363763 / AUCTA-UAP006-PH2*. Aucta Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363763>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

1. ClinicalTrials.GOV 2022. *Dose-Ranging Efficacy and Safety Study of Topical Rapamycin Cream for Facial Angiofibroma Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT03826628 / DSLP-01*. Dermatology Specialties Limited Partnership (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03826628>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrials.GOV 2017. *Topical Rapamycin and Calcitriol for Angiofibroma of Tuberous Sclerosis: NCT03140449 / 201306009MINB*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03140449>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrials.GOV 2020. *Topical Rapamycin to Erase Angiofibromas in TSC: NCT01526356 / HSC-MS-11-0501 Department of Defense USAMRMC*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01526356>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrials.GOV 2016. *Tuberous Sclerosis Complex: Facial Angiofibroma Skin Cream: NCT01853423 / UTHSC TSC01 12-2008*. Le Bonheur Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01853423>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrials.GOV 2022. *Efficacy and Safety of Rapamycin Versus Vigabatrin in the Prevention of Tuberous Sclerosis Complex Symptoms in Infants: NCT04987463 / ViRap*. Katarzyna Kotulska (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04987463>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.

6. ClinicalTrials.GOV 2023. *Topical Sirolimus Ointment for Cutaneous Angiofibromas in Subjects With Tuberous Sclerosis Complex: NCT03363763 / AUCTA-UAP006-PH2*. Aucta Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03363763>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
7. ClinicalTrials.GOV 2017. *Phase III Trial of Topical Formulation of Sirolimus to Skin Lesions in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC): NCT02635789 / NPC-12G-1*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02635789>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A6.
8. ClinicalTrials.GOV 2022. *Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Rapamycin in Drug Resistant Epilepsy Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT05534672 / RaRE-TS*. Katarzyna Kotulska (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05534672>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2022. *Clinical Study of NPC-12Y Gel in Patients With Skin Lesions Associated With TSC: NCT05495425 / NPC-12Y-1*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05495425>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
10. ClinicalTrials.GOV 2022. *Efficacy and Safety of Sirolimus in Children and Adolescents With Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma (JNA): NCT05549167 / NCHPOI-2022--09*. Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05549167>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrials.GOV 2007. *Rapamycin Therapy for Patients With Tuberous Sclerosis Complex and Sporadic LAM: NCT00457808 / CCHMC IRB # 02-10-16 R21CA103486*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00457808>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrials.GOV 2008. *Trial of Efficacy and Safety of Sirolimus in Tuberous Sclerosis and LAM: NCT00490789 / TESSTAL*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00490789>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
13. ClinicalTrials.GOV 2012. *Topical Rapamycin Therapy to Alleviate Cutaneous Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and Neurofibromatosis I (NF1): NCT01031901 / HSC-MS-09-0259*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01031901>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
14. ClinicalTrials.GOV 2012. *Rapamycin In Angiomyolipomas In Patients With Tuberous Sclerosis: NCT01217125 / EudraCT 2007-005978-30*. Fundacio Puigvert (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01217125>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.

15. ClinicalTrials.GOV 2020. *Safety of Simvastatin in LAM and TSC: NCT02061397 / The SOS Trial*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02061397>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrials.GOV 2022. *Stopping TSC Onset and Progression 2B: Sirolimus TSC Epilepsy Prevention Study: NCT05104983 / 2021-0438 1R01FD007275*. Darcy Krueger (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05104983>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrials.GOV 2023. *Stopping TSC Onset and Progression 2: Epilepsy Prevention in TSC Infants: NCT04595513 / 2019-1045*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04595513>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrials.GOV 2021. *Rapalogues for Autism Phenotype in TSC: A Feasibility Study: NCT01929642 / AM00037881*. Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01929642>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrials.GOV 2022. *Feasibility of [11C]Acetate-Positron Emission Tomography (PET) in Lymphangiomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex: NCT05467397 / 2019p003557*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05467397>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
20. ClinicalTrials.GOV 2022. *RAPAMYCIN FOR KIDNEY ANGIOMYOLIPOMAS: NCT00126672 / 04-298 R01CA107164 P30CA006516*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00126672>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
21. ClinicalTrials.GOV 2018. *A Placebo-controlled Study of Efficacy & Safety of 2 Trough-ranges of Everolimus as Adjunctive Therapy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC) & Refractory Partial-onset Seizures: NCT01713946 / CRAD001M2304 2011-000860-90*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01713946>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
22. ClinicalTrials.GOV 2014. *Everolimus (RAD001) Therapy of Giant Cell Astrocytoma in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: NCT00411619 / CCHMC IRB# 06-07-50*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00411619>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
23. ClinicalTrials.GOV 2017. *Everolimus (RAD001) Therapy for Epilepsy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC): NCT01070316 / 2009-0998*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01070316>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.

24. ClinicalTrials.GOV 2013. *RAD001 Therapy of Angiomyolipomata in Patients With TS Complex and Sporadic LAM: NCT00457964 / CCHMC IRB #2008-0812(04-07-22)*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00457964>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
25. ClinicalTrials.GOV 2016. *Efficacy and Safety of Everolimus (RAD001) in Patients of All Ages With Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex (TSC)(EXIST-1): NCT00789828 / CRAD001M2301 2007-006997-27*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00789828>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
26. ClinicalTrials.GOV 2017. *Efficacy and Safety of RAD001 in Patients Aged 18 and Over With Angiomyolipoma Associated With Either Tuberous Sclerosis Complex (TSC) or Sporadic Lymphangiomyomatosis (LAM): NCT00790400 / CRAD001M2302 2008-002113-48*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00790400>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
27. ClinicalTrials.GOV 2021. *Topical Everolimus in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: NCT02860494 / 69HCL16_0062 2018-002531-18*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02860494>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
28. ClinicalTrials.GOV 2018. *A Study of Everolimus in the Treatment of Neurocognitive Problems in Tuberous Sclerosis: NCT01954693 / SPON803-10 2011-004854-25*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01954693>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrials.GOV 2018. *Trial of RAD001 and Neurocognition in Tuberous Sclerosis Complex (TSC): NCT01289912 / 10-06-0247*. Mustafa Sahin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01289912>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
30. ClinicalTrials.GOV 2013. *Long Term Follow Up for RAD001 Therapy of Angiomyolipomata in Patients With Tuberous Sclerosis (TSC) and Sporadic Lymphangiomyomatosis (LAM): NCT00792766 / CCHMC IRB# 2008-0333*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00792766>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
31. ClinicalTrials.GOV 2023. *Roll-over Study to Collect and Assess Long-term Safety of Everolimus in Patients With TSC and Refractory Seizures Who Have Completed the EXIST-3 Study [CRAD001M2304] and Who Are Benefiting From Continued Treatment: NCT02962414 / CRAD001M2X02B*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02962414>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
32. ClinicalTrials.GOV 2015. *Efficacy of RAD001/Everolimus in Autism and Neuropsychological Deficits in Children With Tuberous Sclerosis Complex:*

- NCT01730209 / NL38619.078.11*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01730209>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
33. ClinicalTrials.GOV 2023. *A Phase IV Study of Safety and Efficacy of Everolimus in Taiwanese Patients With Tuberous Sclerosis Complex Who Have Renal Angiomyolipoma (TSC-AML): NCT05252585 / CRAD001M2402*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05252585>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrials.GOV 2021. *Safety and Efficacy of Everolimus (Afinitor(r)) in Chinese Adult Patients With Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT03525834 / CRAD001M2401*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03525834>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
35. ClinicalTrials.GOV 2023. *Phase 2 Basket Trial of Nab-sirolimus in Patients With Malignant Solid Tumors With Pathogenic Alterations in TSC1/TSC2 Genes (PRECISION 1): NCT05103358 / TSC-007*. Aadi Bioscience, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05103358>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
36. ClinicalTrials.GOV 2020. *Everolimus for Cancer With TSC1 or TSC2 Mutation: NCT02201212 / 14-229 CRAD001MUS217T*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02201212>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
37. ClinicalTrials.GOV 2021. *A Pilot Study To Evaluate The Effects of Everolimus on Brain mTOR Activity and Cortical Hyperexcitability in TSC and FCD: NCT02451696 / 14-00245*. NYU Langone Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02451696>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
38. WHO ICTRP 2023. *Placebo controlled study to assess the efficacy and safety of rapamycin in drug resistant epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: EUCTR2021-004548-64-PL / RaRE-TS*. The Children's Memorial Health Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004548-64-PL>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
39. WHO ICTRP 2022. *Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Rapamycin in Drug Resistant Epilepsy Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT05534672 / RaRE-TS*. Katarzyna Kotulska (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05534672>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
40. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety of Sirolimus in Children and Adolescents With Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma (JNA): NCT05549167 / NCHPOI-2022--09*. Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05549167>,

abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

41. WHO ICTRP 2022. *Feasibility of [11C]Acetate-Positron Emission Tomography (PET) in Lymphangioliomyomatosis and Tuberous Sclerosis Complex: NCT05467397*. Brigham and Women's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05467397>, abgerufen am: 03.07.2023. Ausschlussgrund: A1.
42. WHO ICTRP 2022. *Stopping TSC Onset and Progression 2B: Sirolimus TSC Epilepsy Prevention Study: NCT05104983 / IR01FD007275;2021-0438 / 2021-0438 IR01FD007275*. Darcy Krueger (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104983>, abgerufen am: 03.07.2023. Ausschlussgrund: A1.
43. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety of Rapamycin Versus Vigabatrin in the Prevention of Tuberous Sclerosis Complex Symptoms in Infants: NCT04987463 / ViRap*. Katarzyna Kotulska (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04987463>, abgerufen am: 03.07.2023. Ausschlussgrund: A1.
44. WHO ICTRP 2021. *Comparison of the efficacy and safety of rapamycin versus vigabatrin in the prevention of Tuberous Sclerosis Complex symptoms in infants in the randomized clinical trial: EUCTR2020-003231-19-PL / ViRap*. The Children's Memorial Health Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003231-19-PL>, abgerufen am: 03.07.2023. Ausschlussgrund: A1.
45. WHO ICTRP 2023. *Stopping TSC Onset and Progression 2: Epilepsy Prevention in TSC Infants: NCT04595513 / 2019-1045*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04595513>, abgerufen am: 03.07.2023. Ausschlussgrund: A1.
46. WHO ICTRP 2022. *Immune cell profiles in the blood in children, adolescents and adults with tuberous sclerosis complex disease and their correlation with organ manifestations and treatment response to immunotherapy with mTOR inhibitors: DRKS00022991*. Universitätsklinikum Münster (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022991>, abgerufen am: 03.07.2023. Ausschlussgrund: A1.
47. WHO ICTRP 2020. *Sirolimus as Adjunctive Therapy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: ChiCTR2000031984*. West China Hospital, Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031984>, abgerufen am: 03.07.2023. Ausschlussgrund: A1.
48. WHO ICTRP 2021. *Topical rapamycin in facial angiofibroma: CTRI/2019/08/020503 / NIL*. MGM Medical College and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020503>, abgerufen am:

03.07.2023.

Ausschlussgrund: A2.

49. WHO ICTRP 2022. *Dose-Ranging Efficacy and Safety Study of Topical Rapamycin Cream for Facial Angiofibroma Associated With Tuberous Sclerosis Complex: NCT03826628*. Dermatology Specialties Limited Partnership (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826628>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
50. WHO ICTRP 2023. *Topical Sirolimus Ointment for Cutaneous Angiofibromas in Subjects With Tuberous Sclerosis Complex: NCT03363763 / AUCTA-UAP006-PH2*. Aucta Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363763>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
51. WHO ICTRP 2017. *Topical Rapamycin and Calcitriol for Angiofibroma of Tuberous Sclerosis: NCT03140449 / 201306009MINB*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03140449>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
52. WHO ICTRP 2017. *Phase III Trial of Topical Formulation of Sirolimus to Skin Lesions in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC): NCT02635789 / NPC-12G-1*. Nobelpharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635789>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A6.
53. WHO ICTRP 2017. *Metabolic changes in plasma of TSC patients treated with rapamycin using gas chromatography mass spectrometry: ChiCTR-OOB-14005683*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOB-14005683>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
54. WHO ICTRP 2022. *Clinical study of safety and efficacy of rapamycin topical medication for skin lesions due to tuberous sclerosis complex: JPRN-UMIN000015114*. Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015114>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A6.
55. WHO ICTRP 2020. *Safety of Simvastatin in LAM and TSC: NCT02061397 / The SOS Trial*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02061397>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
56. WHO ICTRP 2022. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with OSD-001 for skin lesions due to tuberous sclerosis complex: JPRN-UMIN000012420*. Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012420>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A7.

57. WHO ICTRP 2021. *Rapalogues for Autism Phenotype in TSC: A Feasibility Study: NCT01929642 / AM00037881*. Hugo W. Moser Research Institute at Kennedy Krieger, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929642>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
58. WHO ICTRP 2012. *Clinical trial in patients with tuberous sclerosis for the study of the effects of topical rapamycin in reducing facial tumors associated with the disease: EUCTR2011-006308-12-ES / TSP-RAP-1*. Fundación Investigación Hospital Ramón y Cajal (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006308-12-ES>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
59. WHO ICTRP 2020. *Topical Rapamycin to Erase Angiofibromas in TSC: NCT01526356 / Department of Defense USAMRMC;HSC-MS-11-0501 / HSC-MS-11-0501 Department of Defense USAMRMC*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526356>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
60. WHO ICTRP 2023. *Study into treatment of children with difficult to treat epilepsy due to Tuberous sclerosis complex with Rapamycin: NTR3178 / NL3030;NTR3178;METC Erasmus MC : MEC-2010-362;ISRCTN wordt niet meer aangevraagd. / NTR3178 ISRCTN wordt niet meer aangevraagd. METC Erasmus MC : MEC-2010-362 NL3030*. Erasmus University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3178>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
61. WHO ICTRP 2022. *Clinical trial for development of topical rapamycin treatment for white macules due to tuberous sclerosis complex, vitiligo vulgaris, and other congenital diseases: JPRN-UMIN000006108*. Department of Dermatology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006108>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
62. WHO ICTRP 2012. *Randomised open label cross-over study into the efficacy of Rapamycin in children with Tuberous sclerosis complex with intractable Epilepsy (RATE-trial): EUCTR2010-022655-29-NL / RATE-trial*. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022655-29-NL>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A1.
63. WHO ICTRP 2015. *Topical Rapamycin Therapy to Alleviate Cutaneous Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and Neurofibromatosis I (NF1): NCT01031901 / HSC-MS-09-0259*. The University of Texas Health Science Center, Houston (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01031901>, abgerufen am: 03.07.2023.
Ausschlussgrund: A2.
64. WHO ICTRP 2022. *Development of topical treatment with rapamycin for skin lesions of tuberous sclerosis complex: JPRN-UMIN000002844*. Department of Dermatology (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002844>,
abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A6.

65. WHO ICTRP 2012. *Ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad de la rapamicina en los angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa: EUCTR2007-005978-30-ES / FP2007/02*. FUNDACIÓ PUIGVERT (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005978-30-ES>, abgerufen
am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

66. WHO ICTRP 2015. *Trial of Efficacy and Safety of Sirolimus in Tuberous Sclerosis and LAM: NCT00490789 / TESSTAL*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490789>, abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

67. WHO ICTRP 2015. *Rapamycin Therapy for Patients With Tuberous Sclerosis Complex and Sporadic LAM: NCT00457808 / R21CA103486; CCHMC IRB # 02-10-16 / CCHMC IRB # 02-10-16 R21CA103486*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00457808>,
abgerufen am: 03.07.2023.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NPC-12G-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von Hyftor 2 mg/g Gel bei Angiofibromen in Zusammenhang mit dem tuberösen Sklerosekomplex und Untersuchung seiner Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit anderen Hautläsionen.
Methoden		
3	Studiendesign	Multizentrische, stratifizierte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppendesign, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protocol-Revision Ver. 1.03 vom 16. November 2015 Die Anwendung von Adapalen-, Benzoylperoxid-, Ibuprofenpiconol-, Resorcin-, Zinkoxid/Salicylsäure-Salbe sowie eine Behandlung mit flüssigem Stickstoff an der Stelle der Applikation der Studienmedikamente wurde untersagt.</p> <p>Protocol-Revision Ver. 1.04 vom 4. April 2016 Es wurde ergänzt, dass auch Patienten, die für eine Angiofibrom-Behandlung mit flüssigem Stickstoff oder Phototherapie nicht infrage kommen, in die Studie eingeschlossen werden können. Patienten, die während der letzten 6 Monate vor der initialen Studienregistrierung eine Behandlung mit flüssigem Stickstoff oder Phototherapie erhalten hatten, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Protocol-Revision Ver. 1.06 vom 11. Oktober 2016 Es wurde darauf verzichtet, ausdrücklich die neueste MedDRA-Version für die Kodierung unerwünschter Ereignisse nach SOC/PT zu fordern.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> Männliche oder weibliche Patienten ≥ 3 Jahre ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung nach Aufklärung Definitive Diagnose entsprechend den diagnostischen Kriterien für tuberösen Sklerosekomplex (Northrup und Krueger 2013a)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Drei oder mehr rötliche Angiofibrom-Papeln (≥ 2 mm Durchmesser) im Gesicht beim Screening-Test</p> <p>4. Patienten, die für eine Lasertherapie oder eine Operation (einschließlich flüssige Stickstofftherapie und Phototherapie) nicht infragekommen oder die keine Lasertherapie oder Operation wünschen</p> <p>5. Schriftliche Einverständniserklärung (Verständnis und Bereitschaft) des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters nach Erhalt von ausreichend Informationen in Bezug auf die Studienteilnahme.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten oder deren gesetzliche Vertreter, die sich mit der Einhaltung der Compliance bei der topischen Anwendung der Studiensubstanz schwertun 2. Klinische Befunde wie Erosion, Ulkus und Eruption auf oder im Umfeld der Angiofibrom-Läsionen, die die Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit beeinträchtigen können. 3. Patienten, bei denen sich die Läsionen nicht adäquat fotografieren lassen, weil sie die Anweisungen zum Stillhalten nicht befolgen 4. Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol oder einer Allergie gegen Sirolimus 5. Komplikationen wie maligner Tumor, Infektion, schwerwiegende Herzerkrankung, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung oder Bluterkrankung, die vom Prüfarzt als eine Erkrankung mit Grad 2 oder schwerwiegender gemäß „Standards of Classification of Seriousness of Adverse Drug Reactions by Drugs etc. (Appendix 2 CSP) eingestuft wurde. 6. Patienten mit Komplikationen von Erkrankungen, die zu einer Nichteignung für die Studienteilnahme führen, beispielsweise: <ol style="list-style-type: none"> a. Unkontrollierter Diabetes (Nüchtern-Blutglucose >140 mg/dl oder postprandiale Blutglucose >200 mg/Dl) b. Dyslipidämie (Cholesterin >300 mg/dl bzw. $>7,75$ mmol/l, Triglyzeride >300 mg/dl bzw. $>3,42$ mmol/l) 7. Anwendung von Arzneimitteln mit mTOR-Inhibition (einschließlich Sirolimus, Everolimus oder Tensirolimus) innerhalb von 12 Monaten vor der initialen Studienregistrierung 8. Behandlung der Angiofibromläsion mit topischem Tacrolimus innerhalb von 3 Monaten vor der initialen Studienregistrierung 9. Lasertherapie oder Operation (einschließlich flüssige Stickstofftherapie oder Phototherapie) der Angiofibromläsion innerhalb von 6 Monaten vor der initialen Studienregistrierung 10. Weibliche Patienten, die schwanger sind, schwanger sein könnten oder stillen 11. Patienten, die der Anwendung geeigneter kontrazeptiver Maßnahmen bis zur Beendigung der Nachbeobachtungsperiode oder der Nachbeobachtung nach Rücknahme der Einverständniserklärung nicht zustimmen können.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
		<p>12. Teilnahme in einer anderen klinischen Studie oder Anwendung eines Studienmedikaments innerhalb von 6 Monaten vor der initialen Studienregistrierung</p> <p>13. Patient, der vom Prüfarzt als ungeeignet für die Teilnahme an der Studie angesehen wird.</p>																
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Nobelpharma Co. Ltd. 12-10, Nihonbashi-kobunacho Chuo-Ku, Tokyo 103-0024, Japan Ort der Studiendurchführung: Japan (9 Zentren)</p>																
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Hyftor 2 mg/g Gel (NPC-12G-Gel, 0,2 %) oder Placebo-Gel wurden zweimal täglich (morgens und abends) auf das faciale Angiofibrom aufgetragen. Vergessene Morgen-Applikationen wurden nachgeholt, wenn es vor dem Mittagessen bemerkt wurde.</p> <p>Die jeweils applizierte Menge betrug 125 mg (ungefähr 0,5 bis 1 cm der Länge des Gels, so wie es aus der Tube austritt) pro 50 cm² Läsion als grober Standard. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen (erlaubte Dauer: 11-13 Wochen).</p> <p>Die zusätzliche Applikation der Prüfsubstanz auf hypomelanotische Maculae und Plaques auf dem Kopf war erlaubt, wenn die altersspezifischen oberen Dosierungsgrenzwerte (aus Sicherheitsgründen) beachtet wurden.</p> <p>Die maximale tägliche Dosis wurde in Abhängigkeit von Alter und BSA festgelegt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Alterskategorie</th> <th>Standard-BSA</th> <th>Maximale tägliche Dosis</th> <th>Maximale Zahl der Tuben, die verschrieben werden konnten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 5 Jahre</td> <td>< 0,8 m²</td> <td>400 mg (entspricht etwa 2-3 cm)</td> <td>Zwei 10 g-Tuben</td> </tr> <tr> <td>6-11 Jahre</td> <td>≥ 0,8 m² - < 1,3 m²</td> <td>600 mg (entspricht etwa 3-4 cm)</td> <td>Drei 10 g-Tuben</td> </tr> <tr> <td>≥ 12 Jahre</td> <td>≥ 1,3 m²</td> <td>800 mg (entspricht etwa 4-5 cm)</td> <td>Vier 10 g-Tuben</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der Status der Applikation der Prüfsubstanz wurde anhand eines Tagebuches überprüft. Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, wenn die Prüfsubstanz acht aufeinanderfolgende Tage nicht appliziert wurde.</p>	Alterskategorie	Standard-BSA	Maximale tägliche Dosis	Maximale Zahl der Tuben, die verschrieben werden konnten	≤ 5 Jahre	< 0,8 m ²	400 mg (entspricht etwa 2-3 cm)	Zwei 10 g-Tuben	6-11 Jahre	≥ 0,8 m ² - < 1,3 m ²	600 mg (entspricht etwa 3-4 cm)	Drei 10 g-Tuben	≥ 12 Jahre	≥ 1,3 m ²	800 mg (entspricht etwa 4-5 cm)	Vier 10 g-Tuben
Alterskategorie	Standard-BSA	Maximale tägliche Dosis	Maximale Zahl der Tuben, die verschrieben werden konnten															
≤ 5 Jahre	< 0,8 m ²	400 mg (entspricht etwa 2-3 cm)	Zwei 10 g-Tuben															
6-11 Jahre	≥ 0,8 m ² - < 1,3 m ²	600 mg (entspricht etwa 3-4 cm)	Drei 10 g-Tuben															
≥ 12 Jahre	≥ 1,3 m ²	800 mg (entspricht etwa 4-5 cm)	Vier 10 g-Tuben															
6	Zielkriterien																	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Verbesserung der Angiofibrome bewertet auf der Basis von Fotografien durch das IRC zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Beginn des Studienbehandlung.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verbesserung der Angiofibrome bewertet auf der Basis von Fotografien durch das IRC zu den Zeitpunkten 4 und 8 Wochen nach Beginn des Studienbehandlung sowie 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung (Follow-up). 2. Verbesserung der Angiofibrome basierend auf der Bewertung des Prüfarztes 																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Verbesserung in der Größe der Angiofibrome beurteilt durch IRC und Prüfarzt</p> <p>4. Verbesserung in der Röte der Angiofibrome beurteilt durch IRC und Prüfarzt</p> <p>5. Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf und Verbesserung der Plaques auf dem Kopf beurteilt durch IRC und Prüfarzt</p> <p>Anteile der Patienten, die mit der Kategorie „verbessert“ oder besser bewertet wurden, für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte 1-5 (Verbesserungsrate)</p> <p>Veränderungen von DLQI- und CDLQI-Gesamtscore gegenüber Studienbeginn</p> <p>Sicherheitsziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. UE und unerwünschte Arzneimittelreaktionen 2. SUE und unerwünschte Arzneimittelreaktionen 3. Bedeutsame UE und unerwünschte Arzneimittelreaktionen 4. Laborbefunde und Vitalzeichen 5. Sirolimus-Blutkonzentration
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde so festgelegt, dass die Effektivität und Sicherheit der Studienmedikation bei Erwachsenen (≥ 19 Jahre) und Kindern (≤ 18 Jahre) separat beurteilt werden konnte. Basierend auf den Ergebnissen einer vorausgegangenen Phase I/II-Studie (siehe Tabelle 18-1 CSP) wurde die Anzahl der aufzunehmenden Kinder und Erwachsenen bei einem Zuteilungsverhältnis von 1:1, einem α (zweiseitig) von 0,05 und einer Ordinalskala als Hypothese berechnet.</p> <p>Dabei kam heraus, dass für eine Aussagekraft von $(1 - \beta) = 0,8$ bei Kindern und Erwachsenen zu derselben Zeit in der Subgruppenanalyse 17 Kinder und 21 Erwachsene benötigt werden und für eine Aussagekraft von 0,95 bei Kindern und Erwachsenen zu derselben Zeit in der Subgruppenanalyse 25 Kinder und 30 Erwachsene erforderlich sind. Unter Berücksichtigung von Rücknahme des Einverständnisses durch Patienten und Drop-outs wurde eine Gesamtzahl von mindestens 60 Patienten für erforderlich gehalten.</p> <p>Bei dieser Fallzahl beträgt die Aussagekraft für alle Patienten (Kinder und Erwachsene kombiniert) – das ist die Population für die Bestimmung des primären Studienendpunkts – mindestens 0,99.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen waren nicht geplant.</p> <p>Ein Abbruch der gesamten Studie oder von Teilen der Studie war für den folgenden Fall geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen, dass das Studienmedikament für die Teilnehmer nachteilig sein könnte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Abbruch der Studienbehandlung bei einzelnen Teilnehmern war für folgende Fälle vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme des Einverständnisses • Unerwünschte Ereignisse entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes • Feststellung, dass bei der definitiven Studienaufnahme eines Patienten die Einschlusskriterien doch nicht erfüllt waren oder ein Ausschlusskriterium übersehen wurde • Erforderliche Behandlung, die die Studienergebnisse stark beeinflussen kann • Nicht-Applikation der Studienmedikation für mehr als 8 aufeinanderfolgende Tage • Schwangerschaft • Andere Gründe nach Einschätzung des Prüfarztes
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Zuteilungsmanager teilte die Studienmedikation entsprechend eines speziellen Allokations-Manuals randomisiert zu und stellte einen Randomisierungsplan für die Studienmedikation zur Verfügung. Der Randomisierungsplan sowie die verwendeten elektronischen Dateien und sonstigen Dokumente wurden versiegelt, sicher aufbewahrt und vom Zuteilungsmanager bis zur Entblindung kontrolliert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen für Erwachsene (19 Jahre und älter) und für die pädiatrische Altersgruppe (< 19 Jahre) durch den Zuteilungsmanager mit Hilfe der geschichteten Blockrandomisierung.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Verblindung wurde durch ein nicht unterscheidbares Erscheinungsbild von Placebo-Gel und experimentellem Arzneimittel sichergestellt.</p> <p>Der Randomisierungsplan wurde vom Zuteilungsmanager bis zur Entblindung aufbewahrt. Die für die Zuteilung verantwortliche Person legte die Behandlungszuteilung bis zur Entblindung nicht offen.</p> <p>Für die Notfallentblindung wurde im Prüfplan ein spezielles Vorgehen festgelegt.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Der Zuteilungsmanager teilte die Studienmedikation randomisiert in Übereinstimmung mit einem speziellen Allokations-Manual zu und stellte einen Randomisierungsplan für die Studienmedikation zur Verfügung.</p> <p>Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch die jeweiligen lokalen Prüfarzte.</p> <p>Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte durch den Zuteilungsmanager.</p>
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, behandelnde Ärzte und die Mitglieder des IRC waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Die Verblindung wurde sichergestellt, indem Placebo-Gel und die experimentelle Substanz im Erscheinungsbild nicht zu unterscheiden waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren äußerlich nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des primären Endpunkts beurteilt anhand von Fotografien durch das IRC nach 12 Wochen erfolgte mit dem Wilcoxon-Rangsummentest (Hyftor 2 mg/g Gel (NPC-12G) versus Placebo-Gel). Die sekundären Endpunkte (gemäß IRC und gemäß Prüfarzt) wurden ebenfalls mit dem Wilcoxon-Rangsummentest analysiert. Kategorische Endpunkte (Verbesserung) wurden mit dem Fisher's Exact-Test verglichen. Die Darstellung der Sicherheit erfolgte deskriptiv.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen waren für Erwachsene vs. Jugendliche/Kinder sowie in Bezug auf CDLQI/DLQI für die Altersgruppen < 16 Jahre vs. ≥ 16 Jahre geplant. Innerhalb der Subgruppe Jugendliche/Kinder war eine Subgruppenanalyse für Sicherheits-Endpunkte nach Altersstrata (3-5 Jahre, 6-11 Jahre; 12-18 Jahre) vorgesehen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Für diese Studie wurden 62 Patienten gescreent. Alle 62 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. 30 Patienten (17 Erwachsene; 13 Kinder/Jugendliche) wurden zu Hyftor 2 mg/g Gel und 32 Patienten (18 Erwachsene; 14 Kinder/Jugendliche) zu Placebo-Gel randomisiert. Alle 62 Patienten wurden behandelt und schlossen die Studie wie geplant ab. Behandlungsabbrüche gab es keine.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) Hyftor 2 mg/g Gel n = 30 Placebo-Gel n = 32 b) Hyftor 2 mg/g Gel n = 30 Placebo-Gel n = 32 c) Hyftor 2 mg/g Gel n = 30 Placebo-Gel n = 32

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht randomisiert n = 0 Nicht behandelt n = 0 Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben: Hyftor 2 mg/g Gel n = 0 Placebo-Gel n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 25. Dezember 2015 wurde der erste Patient in die Studie eingeschlossen. Die letzte Visite des letzten Patienten erfolgte am 21. Oktober 2016.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant mit der letzten Visite des letzten Patienten beendet. Die Analyse erfolgte wie geplant.
a: Nach CONSORT 2010 (Schulz et al. 2010)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

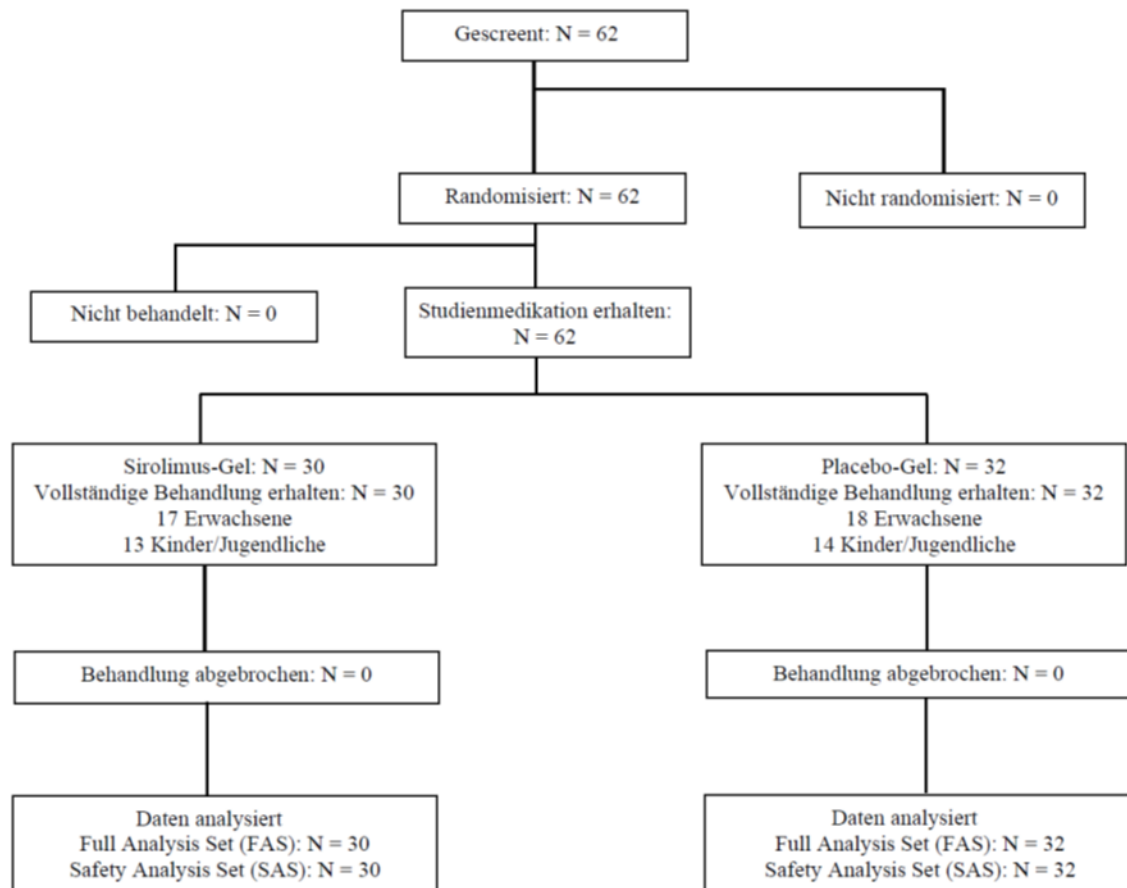


Abbildung 3: Patientendisposition in der Studie NPC-12G-1

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie OSD-001-001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Abschätzung der wirksamen Dosis innerhalb eines Dosisbereich von 0,05% bis 0,2% von Hyftor 2 mg/g Gel bei Angiofibromen in Zusammenhang mit dem Tuberöse Sklerose-Komplex und Untersuchung seiner Sicherheit bei Patienten mit anderen Hautläsionen. Außerdem sollte untersucht werden Pharmakokinetik nach Verabreichung von Hyftor 2 mg/g Gel im Gesicht.
Methoden		
3	Studiendesign	Stratifizierte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppendesign, Gruppentitration, Zuteilungsverhältnis 2:1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protocol Ver. 2.0 vom 28. Oktober 2013</p> <p>Es wurde verbotene Begleitmedikamente hinzugefügt.</p> <p>Protocol Ver. 3.0 vom 23. Januar 2014</p> <p>Es wurde "hCG-Serum" zum Schwangerschaftstest und zur Urinanalyse hinzugefügt (da Urin bei Kindern manchmal nicht gesammelt werden kann). Der Wechsel des Studienleiters wurde dokumentiert.</p> <p>Protocol Ver. 3.1 (letzte Version) vom 01. April 2014</p> <p>Der Name der Einrichtung zur Messung der Sirolimus-Blutkonzentration und der Studienleiter wurde geändert (aufgrund einer Änderung des Namens und der verantwortlichen Person). Der Name des CRO wurde geändert.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, mit der definitiven Diagnose entsprechend den diagnostischen Kriterien für Tuberoöse Sklerose-Komplex 2. Drei oder mehr rötliche Angiofibrom-Papeln (≥ 2 mm Durchmesser) im Gesicht beim Screening-Test 3. Patienten, die für eine Lasertherapie oder eine Operation nicht infragekommen oder die keine operative Behandlung wünschen 4. Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter, die in der Lage sind, das Patiententagebuch gemäß den Anweisungen des Prüfarztes zu führen. 5. Schriftliche Einverständniserklärung (Verständnis und Bereitschaft) des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters nach Erhalt von ausreichend Informationen in Bezug auf die Studienteilnahme. 6. Männliche oder weibliche Patienten ≥ 3 Jahre und weniger als 65 Jahre ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung nach Aufklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten oder deren gesetzliche Vertreter, die sich mit der Einhaltung der Compliance bei der topischen Anwendung der Studiensubstanz schwertun 2. Klinische Befunde wie schwerwiegenden Erosionen oder Ulkus auf oder im Umfeld der Angiofibrom-Läsionen. 3. Patienten, die allergisch gegen Makrolid-Antibiotika sind. 4. Anwendung von Arzneimitteln mit mTOR-Inhibition (einschließlich Sirolimus, Everolimus oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tensirolimus) innerhalb von 12 Monaten vor der initialen Studienregistrierung</p> <p>5. Behandlung der Angiofibromläsion mit topischem Tacrolimus innerhalb von 3 Monaten vor der initialen Studienregistrierung</p> <p>6. Lasertherapie oder Operation (einschließlich flüssige Stickstofftherapie oder Phototherapie) der Angiofibromläsion innerhalb von 6 Monaten vor der initialen Studienregistrierung</p> <p>7. Patienten mit Komplikationen von Erkrankungen, die zu einer Nichteignung für die Studienteilnahme führen, wie schwerwiegende Herzerkrankung, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung oder Bluterkrankung.</p> <p>8. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Alkohol</p> <p>9. Weibliche Patienten, die schwanger sind, schwanger sein könnten oder stillen</p> <p>10. Patienten, die der Anwendung geeigneter kontrazeptiver Maßnahmen bis zur Beendigung der Nachbeobachtungsperiode oder der Nachbeobachtung nach Rücknahme der Einverständniserklärung nicht zustimmen können.</p> <p>11. Teilnahme in einer anderen klinischen Studie oder Anwendung eines Studienmedikaments innerhalb von 6 Monaten vor der initialen Studienregistrierung</p> <p>12. Patient, der vom Prüfarzt als ungeeignet für die Teilnahme an der Studie angesehen wird.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Osaka University Graduate School of Medicine, Abteilung: Department of Dermatology 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0781, Japan Ort der Studiendurchführung: Japan (Osaka University Hospital)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Hyftor 2 mg/g Gel (OSD-001-001-Gel, Konzentrationen 0,05%, 0,1% und 0,2 %) oder Placebo-Gel wurden zweimal täglich (morgens und abends) auf das faciale Angiofibrom aufgetragen.</p> <p>Die jeweils applizierte Menge betrug 125 mg (ungefähr 0,5 bis 1 cm der Länge des Gels, so wie es aus der Tube austritt) pro 50 cm² Läsion als grober Standard. Die maximale tägliche Dosis beträgt 375 mg. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen</p> <p>Die Applikation erfolgte zunächst auf faciale Angiofibrome und anschließend auf hypomelanotische Maculae, Plaques und Eritheme, sofern die maximale tägliche Dosis nicht überschritten wurde.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome bewertet durch der Prüfarzt zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung. Die Beurteilung der Verbesserung der Angiofibrome erfolgte auf der Basis der drei größten Tumoren an voneinander entfernten Stellen aus isolierten Papeln mit einem Längsdurchmesser von mindestens 2 mm und Röte gemäß dem in Tabelle 4-8 dargestellten Schema</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und in der Röte der Angiofibrome. 7. Verbesserung der Plaques, der hypomelanotischen Maculae und Erythemen 8. Histologische Befunde an den gemessenen Stellen 9. Allgemeine Verbesserung 10. Patientenzufriedenheit <p>Anteile der Patienten, die mit der Kategorie „verbessert“ oder besser bewertet wurden, für den primären Endpunkt</p> <p>Sicherheitsziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Auftreten signifikanter Unerwünschter Ereignis, die zum Abbruch der Behandlung mit Hyftor 2 mg/g Gel oder zum Abbruch der Studie innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Verabreichung des Prüfpräparats führten 7. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 8. Gesamtbewertung der Sicherheit 9. Sirolimus-Blutkonzentration
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird davon ausgegangen, dass es keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern hinsichtlich der Wirkung der Prüfsubstanz und Placebo bei jeder Konzentration gibt. Dann wird der Vergleich zwischen der Hyftor-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei jeder Konzentration betrachtet.</p> <p>Unter der Annahme eines Signifikanzniveaus von 2,5 % und einer Effektgröße von einem einseitigen Konfidenzintervall von 80 % ergibt sich eine Aussagekraft für den Vergleich zwischen der Prüfpräparatgruppe und der Placebogruppe.</p> <p>Darauf basierend, wenn die Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patienten bei einer Konzentration 4 für die Prüfmedikationsgruppe und 2 für die Placebogruppe beträgt, kann eine Aussagekraft von etwa 80 % für den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vergleich zwischen den Gruppen in dieser Konzentration gewährleistet werden. Bei der Hypothesenprüfung der Dosis-Wirkungs-Beziehung, wird der Vergleich durch Zusammenfassen der Placebogruppen in allen Konzentrationen durchgeführt, und die Aussagekraft beträgt etwa 98%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Ein Abbruch der gesamten Studie oder von Teilen der Studie war für den folgenden Fall geplant: <ul style="list-style-type: none"> • Informationen, dass das Studienmedikament für die Teilnehmer nachteilig sein könnte Ein Abbruch der Studienbehandlung bei einzelnen Teilnehmern war für folgende Fälle vorgesehen: <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme des Einverständnisses • Unerwünschte Ereignisse entsprechend der Beurteilung des Prüfarztes • Feststellung, dass bei der definitiven Studienaufnahme eines Patienten die Einschlusskriterien doch nicht erfüllt waren oder ein Ausschlusskriterium übersehen wurde • Erforderliche Behandlung, die die Studienergebnisse stark beeinflussen kann • Schwangerschaft • Andere Gründe nach Einschätzung des Prüfarztes
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Der Zuteilungsleiter teilte die Studienmedikation randomisiert zu und stellte einen Randomisierungsplan für die Studienmedikation zur Verfügung. Der Randomisierungsplan sowie die verwendeten elektronischen Dateien und sonstigen Dokumente wurden versiegelt, sicher aufbewahrt und vom Zuteilungsleiter bis zur Entblindung kontrolliert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen für Erwachsene (18 Jahre und älter) und für die pädiatrische Altersgruppe (< 18 Jahre) durch den Zuteilungsmanager mit Hilfe der geschichteten Blockrandomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Verblindung wurde durch ein nicht unterscheidbares Erscheinungsbild von Placebo-Gel und experimentellem Arzneimittel sichergestellt. Der Randomisierungsplan wurde vom Zuteilungsleiter bis zur Entblindung aufbewahrt. Die für die Zuteilung verantwortliche Person legte die Behandlungszuteilung bis zur Entblindung nicht offen. Für die Notfallentblindung wurde im Prüfplan ein spezielles Vorgehen festgelegt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Zuteilungsleiter teilte die Studienmedikation randomisiert zu und stellte einen Randomisierungsplan für die Studienmedikation zur Verfügung. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch die Prüfarzte. Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte durch den Zuteilungsleiter.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, behandelnde Ärzte waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Die Verblindung wurde sichergestellt, indem Placebo-Gel und die experimentelle Substanz im Erscheinungsbild nicht zu unterscheiden waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren äußerlich nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des primären Endpunkts beurteilt durch der Prüfarzt nach 12 Wochen erfolgte mit dem Wilcoxon-Rangsummentest (Hyftor 2 mg/g Gel (OSD-001-001, Konzentrationen 0,05%, 0,1% und 0,2%) versus Placebo-Gel). Die sekundären Endpunkte (gemäß Prüfarzt) wurden ebenfalls mit dem Wilcoxon-Rangsummentest analysiert. Die Änderungen in der Größe der Angiofibrome gegenüber Ausgangswert und die Änderungen in der Röte der Angiofibrome gegenüber Ausgangswert wurden mittels Varianzanalyse der Daten mit wiederholten Messungen analysiert (Für die Analysen wurden Log-transformierte Werte der Messungen verwendet). Kategorische Endpunkte wurden mit dem Fisher's Exact-Test verglichen. Zur Schätzung der Dosis-Wirkungs-Kurve für die Wirksamkeit wurden außerdem alle Sirolimus-Konzentrationen für Placebo kombiniert und mit dem Shirley-Williams-Test bewertet. Die Darstellung der Sicherheit erfolgte deskriptiv.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen waren für Erwachsene vs. Jugendliche/Kinder für die Altersgruppen < 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Für diese Studie wurden 36 Patienten gescreent. Alle 36 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Für jede untersuchte Konzentration (0,05 %, 0,1 % und 0,2 % Sirolimus) wurden 4 Erwachsene und 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kinder auf die Behandlung mit Sirolimus und 2 Erwachsene und 2 Kinder auf die Behandlung mit Placebo randomisiert. Alle 36 Patienten wurden behandelt und schlossen die Studie wie geplant ab. Behandlungsabbrüche gab es keine.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Hyftor Gel n = 24 Placebo-Gel n = 12 b) Hyftor Gel n = 24 Placebo-Gel n = 12 c) Hyftor Gel n = 24 Placebo-Gel n = 12
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht randomisiert n = 0 Nicht behandelt n = 0 Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben: Hyftor-Gel n = 0 Placebo-Gel n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 10. Dezember 2013 wurde der erste Patient in die Studie eingeschlossen. Die letzte Visite des letzten Patienten erfolgte am 17. Juli 2014.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant mit der letzten Visite des letzten Patienten beendet. Die Analyse erfolgte wie geplant.
a: Nach CONSORT 2010 (Schulz et al. 2010)		

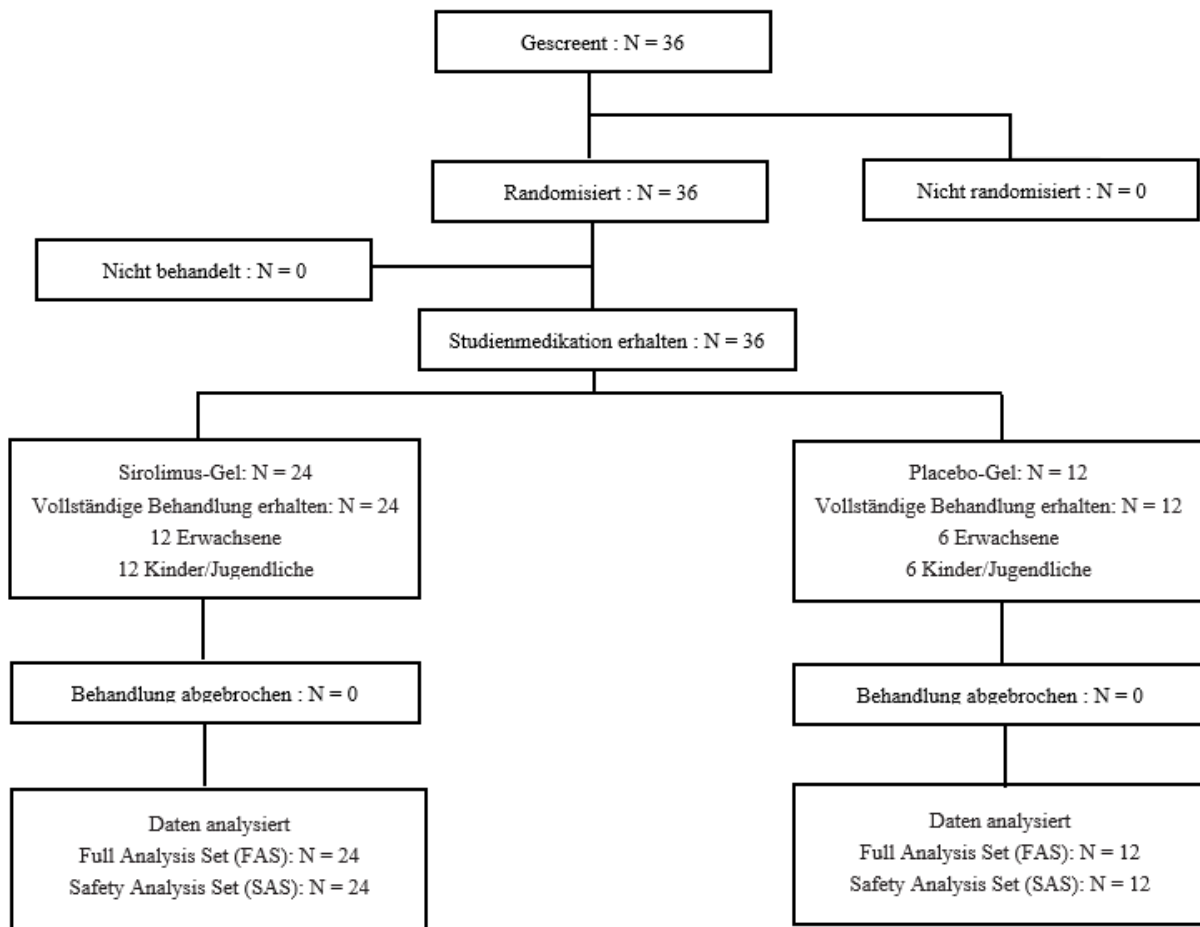


Abbildung 4: Patientendisposition in der Studie OSD-001-001

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie NPC-12G-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	Eine Langzeitstudie mit NPC-12G-Gel bei Patienten mit Hautläsionen, die mit Tuberöser Sklerose assoziiert sind.
2	Einleitung Hintergrund	<p>Der tuberöse Sklerosekomplex (TSC) ist eine autosomal-dominant vererbliche Erkrankung, die durch systemische Hamartome charakterisiert ist, die benigne Tumore in beinahe dem gesamten Körper einschließlich Haut, Gehirn, Niere, Lunge und Herz verursachen können. Mögliche ZNS-Symptome umfassen Autismus, mentale Retardierung und Epilepsie. Die Prävalenz in Japan wird auf 1:10.000 geschätzt.</p> <p>Faziale Angiofibrome sind mit TSC assoziierte Läsionen der Gesichtshaut. Dabei handelt es sich um Hamartome, die durch eine Zunahme von Bindegewebe und vaskulären Hautkomponenten verursacht werden. Die Erkrankung beginnt in der frühen Kindheit als spiderartige angiomatoide Läsion und entwickelt ihre finale Form im Alter von 5 Jahren. In schweren Fällen sind die Läsionen nicht nur ästhetisch verstörend, sondern bilden auch Konglomerate in den Nasenlöchern, was in manchen Fällen zu nasalen Obstruktionen und Blutungen führt.</p> <p>Hauteruptionen haben etwa 75 % der TSC-Patienten. Weitere</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hautläsionen umfassen hypomelanotische Maculae, Plaques auf dem Kopf, raue, erhabene Flecken und periungale Fibrome.
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche und weibliche Patienten 3 Jahre oder älter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. 2. Patienten, die die definitiven Diagnosekriterien für tuberösen Sklerosekomplex (Northrup und Krueger 2013a) erfüllen. 3. Patienten mit Angiofibromen, hypomelanotischen Maculae oder mit tuberösem Sklerosekomplex assoziierte Plaques am Kopf (oberhalb des Nackens) zum Screening oder zur Studienbeginn. 4. Patienten, die (oder dessen Familie) wünschen, das Prüfpräparat weiter anzuwenden. 5. Patienten, für die die Anwendung dieses Prüfpräparats beabsichtigt ist oder dessen weitere Anwendung vom Prüfarzt als geeignet angesehen wird. 6. Patienten, die (oder ihr gesetzlicher Vertreter) der Teilnahme an der Studie mit vollem Verständnis nach Erhalt ausreichender Informationen schriftlich zustimmen. <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die auf eigenen Wunsch die Phase 3-Studie abbrechen (Rücknahme des Einverständnisses). 2. Patienten, die mehr als 25 % der Dosen der Phase 2-Studie ohne validen Grund nicht erhielten (z. B. Vergessen der Anwendung des Arzneimittels). 3. Patienten mit klinischen Befunden wie Erosionen, Ulkus and Eruption auf oder um die Angiofibrom-Läsion herum, wenn das die Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit beeinträchtigen kann. 4. Patienten mit einer Anamnese einer Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol oder mit Allergie gegenüber Sirolimus. 5. Patienten mit Komplikationen wie maligner Tumor, infektiöse Erkrankung, schwerwiegende Herzerkrankung, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung oder Bluterkrankung, die vom Prüfarzt als eine Erkrankung mit Grad 2 oder schwerwiegender gemäß „Standards of Classification of Seriousness of Adverse Drug Reactions by Drugs etc. (Appendix 2 CSP) eingestuft wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 6. Patienten mit Komplikationen von Erkrankungen, die zu einer Nichteignung für die Studienteilnahme führen, beispielsweise: <ol style="list-style-type: none"> a. Unkontrollierter Diabetes (Nüchtern-Blutglucose > 140 mg/dl oder postprandiale Blutglucose > 200 mg/dl) b. Dyslipidämie (Cholesterin > 300 mg/dl bzw. > 7,75 mmol/l, Triglyzeride >300 mg/dl bzw. > 3,42 mmol/l) 7. Weibliche Patienten, die schwanger sind, schwanger sein könnten oder stillen 8. Patienten, die der Anwendung geeigneter kontrazeptiver Maßnahmen bis zur Beendigung der Nachbeobachtungsperiode oder der Nachbeobachtung nach Rücknahme der Einverständniserklärung nicht zustimmen können. 9. Teilnahme, die an einer anderen klinischen Studie (mit Ausnahme der konfirmatorischen Phase 3-Studie mit NPC-12G-Gel) teilgenommen haben oder ein Studienmedikament innerhalb von 6 Monaten vor der initialen Studienregistrierung angewendet haben. 10. Patient, der vom Prüfarzt als ungeeignet für die Teilnahme an der Studie angesehen wird.
4	Intervention	<p>NPC-12G-Gel (0,2 %) als wässriges Gel, das 2 mg Sirolimus in 1 g enthält Sirolimus-Gel (NPC-12G Hyftor 2 mg/g Gel), wurde zweimal täglich (morgens und abends vor dem Schlafengehen) auf faziale Angiofibrom-Läsionen und Plaques (oberhalb des Nackens) aufgetragen. Wurde die morgendliche Dosis vergessen und das bis Mittag bemerkt, war die Applikation unmittelbar nachzuholen. Wurde es später bemerkt, erfolgte kein Nachholen der Dosis, sondern es wurde die normale Dosis abends vor dem Schlafengehen verabreicht.</p> <p>Die jeweils applizierte Menge betrug 125 mg (ungefähr 0,5 bis 1 cm der Länge des Gels, so wie es aus der Tube austritt) pro 50 cm² betroffenes Hautareal als grober Standard und sollte die prädefinierte maximale tägliche Dosis für die jeweilige Altersgruppe nicht überschreiten.</p> <p>Die Dauer der Applikation war bis zum Ende der Studie oder bis zur Zulassung des Arzneimittels geplant. In jedem Fall wurden jedoch die Wirksamkeitsdaten nach 52 Wochen erhoben.</p> <p>Im Falle des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses und es nach Auffassung des Prüfarztes erforderlich war, das Dosierungsregime zu modifizieren, kann die Dosis auf einmal täglich abends vor dem Schlafengehen reduziert werden.</p> <p>Modifikationen des Dosierungsregimes einschließlich Reeskalation nach einer Reduktion können, wenn sie der Einschätzung des Prüfarztes entsprechen, als angemessen angesehen werden, der Grund für die Änderung der Dosierung sollte aber spezifiziert werden.</p> <p>Aus Sicherheitsgründen wurden die maximale tägliche Dosis und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
		<p>die Zahl der Tuben, die innerhalb von einem Monate abgegeben wurden, entsprechend der Altersgruppe festgelegt. Wenn die Körpergröße eines Patienten (Körperoberfläche) deutlich außerhalb des Referenzbereichs der jeweiligen Altersgruppe lag, wurden maximale Dosen und die Zahl der Dosen nicht anhand des Alters, sondern anhand der Körperoberfläche des jeweiligen Patienten bestimmt.</p> <p>Die maximale tägliche Dosis wurde in Abhängigkeit von Alter und BSA festgelegt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Alters-kategorie</th> <th>Standard-BSA</th> <th>Maximale tägliche Dosis</th> <th>Maximale Zahl der Tuben, die verschrieben werden konnten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 5 Jahre</td> <td>< 0,8 m²</td> <td>400 mg (entspricht etwa 2-3 cm)</td> <td>Zwei 10 g-Tuben</td> </tr> <tr> <td>6-11 Jahre</td> <td>≥ 0,8 m² - < 1,3 m²</td> <td>600 mg (entspricht etwa 3-4 cm)</td> <td>Zwei 10 g-Tuben</td> </tr> <tr> <td>≥ 12 Jahre</td> <td>≥ 1,3 m²</td> <td>800 mg (entspricht etwa 4-5 cm)</td> <td>Drei 10 g-Tuben</td> </tr> </tbody> </table>	Alters-kategorie	Standard-BSA	Maximale tägliche Dosis	Maximale Zahl der Tuben, die verschrieben werden konnten	≤ 5 Jahre	< 0,8 m ²	400 mg (entspricht etwa 2-3 cm)	Zwei 10 g-Tuben	6-11 Jahre	≥ 0,8 m ² - < 1,3 m ²	600 mg (entspricht etwa 3-4 cm)	Zwei 10 g-Tuben	≥ 12 Jahre	≥ 1,3 m ²	800 mg (entspricht etwa 4-5 cm)	Drei 10 g-Tuben
Alters-kategorie	Standard-BSA	Maximale tägliche Dosis	Maximale Zahl der Tuben, die verschrieben werden konnten															
≤ 5 Jahre	< 0,8 m ²	400 mg (entspricht etwa 2-3 cm)	Zwei 10 g-Tuben															
6-11 Jahre	≥ 0,8 m ² - < 1,3 m ²	600 mg (entspricht etwa 3-4 cm)	Zwei 10 g-Tuben															
≥ 12 Jahre	≥ 1,3 m ²	800 mg (entspricht etwa 4-5 cm)	Drei 10 g-Tuben															
5	Ziele	Untersuchung der Langzeitsicherheit und der Wirksamkeit von NPC-12G-Gel bei Angiofibromen und anderen Hautläsionen, die mit dem tuberösen Sklerosekomplex assoziiert sind, sowie die kontinuierliche Behandlung von Patienten, für die keine alternativen Behandlungen zur Verfügung stehen.																
6	Zielkriterien	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Raten der Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Kaplan-Meier-Kurve) 2. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen <p><u>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelreaktionen 2. Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die zu Unterbrechungen der Behandlung führen 3. Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die zum Behandlungsabbruch führen 4. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelreaktionen 5. Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die zu einer Modifikation der Dosierung führen 6. Bedeutsame unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelreaktionen 7. Laborbefunde und Vitalzeichen 8. Sirolimus-Blutkonzentrationen 																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte 4, 8, 12, 26, 39 und 52 Wochen nach Start der Behandlung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kombinierte Verbesserung des Angiofibroms bewertet durch IRC und Prüfarzt. 2. Verbesserung der Größe des Angiofibroms beurteilt durch IRC und Prüfarzt 3. Verbesserung der Röte des Angiofibroms beurteilt durch IRC und Prüfarzt 4. Verbesserung der hypomelanotischen Maculae und Plaques auf dem Kopf (oberhalb des Nackens) beurteilt durch IRC und Prüfarzt 5. Anteile der Patienten, die mit der Kategorie „verbessert“ oder besser bewertet wurden, für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte 1-4 (Verbesserungsrate) 6. Veränderungen von DLQI- und CDLQI-Gesamtscore gegenüber Studienbeginn <p>12, 26, 39 und 52 Wochen nach Beginn der Behandlung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Patientenzufriedenheit
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Die Fallzahlbestimmung basierte auf Krankenkassendaten. Danach gab es im Jahr in Japan 2836 Patienten. Nach Abzug von 20 % ohne Hautläsionen sowie weiterer Patienten, die möglicherweise nicht teilnehmen wollen/können, weil orale mTOR-Inhibitoren (Rapalimus [®] , Afinitor [®]) einen gewissen Effekt auf die Hautläsionen hatten, die die geplanten Studienvisiten nicht wahrnehmen können, die Ausschlusskriterien haben oder noch keine drei Jahre alt sind, verblieb lediglich ein kleiner Teil von 100-200 Patienten, die für eine Teilnahme an der Studie infrage kamen. Auf dieser Basis wurde eine Zielpopulation für diese Studie von wenigstens 80 Patienten festgelegt.
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Patienten, die an der Studie NPC-12G-1 teilnahmen, konnten in diese Studie im Sinne einer offenen Verlängerung eingeschlossen werden.</p> <p>Zusätzlich wurde weitere Patienten aufgenommen, die sich nicht an der Studie NPC-12G-1 beteiligt hatten.</p>
9	Verblindung	Entfällt
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Patient
11	Statistische Methoden	<p>Angiofibrom-Endpunkte: Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte rein deskriptiv unter Erfassung der Anzahl der Patienten, des Anteils der Patienten mit Ereignis inklusive 95 %-Konfidenzintervalle entsprechend des Zeitpunkts und des Grades der Verbesserung.</p> <p>Die Analysen der Anteile der Patienten mit Verbesserung (verbessert oder besser) werden in der Gesamtpopulation und zusätzlich für die Subgruppen der Erwachsenen und Kinder sowie der 3-5 Jahre alten Patienten dargestellt.</p> <p>Die Übereinstimmung der Ergebnisse von IRC und Prüfarzt wurde mit einer Kreuztabelle visualisiert. Um die Übereinstimmung zu beurteilen, wurden der Kendall-Konkordanz-Koeffizient ermittelt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und weitere Teststatistik durchgeführt.</p> <p>DLQI und CDLQI: Die absoluten Werte und die Veränderungen gegenüber Studienbeginn (Anzahl der Patienten, MW, SD, Min, Max, 95 %-KI, auch Subgruppen für Erwachsene und Kinder) werden deskriptiv dargestellt.</p> <p>Patientenzufriedenheit: Deskriptive Darstellung der Ergebnisse (Anzahl der Patienten, Anteile der Patienten nach Zeitpunkt und Grad der Zufriedenheit), zusätzlich auch für die Subgruppen der Erwachsenen und Kinder sowie der 3-5 Jahre alten Patienten.</p> <p>Sicherheit: Der primäre Endpunkt (Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>Deskriptive Darstellung (Anzahl der Patienten und Inzidenz) unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Arzneimittelreaktionen, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelreaktionen, unerwünschter Ereignisse, die zum Tode führten, unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Arzneimittelreaktionen, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Arzneimittelreaktionen, die zur Unterbrechung der Studienbehandlung führten, unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Arzneimittelreaktionen, die zu einer Dosismodifikation der Studienbehandlung führten sowie unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Arzneimittelreaktionen, die mit Hautreaktionen in Verbindung standen.</p>
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, N = 94</p> <p>b) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden N = 94</p>
13	Aufnahme/ Rekrutierung	Der erste Patient stimmte am 3. Februar 2016 der Teilnahme an der Studie zu. Die letzte Applikation beim letzten Patienten erfolgte am 26. September 2018.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Siehe Abschnitt 4.3.1.2.1
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	N = 94

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Siehe Abschnitt 4.3.2
18	Zusätzliche Analysen	Siehe Abschnitt 4.3.2
19	Unerwünschte Wirkungen	Siehe Abschnitt 4.3.2
Diskussion		
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Siehe Abschnitt 4.3.2
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Siehe Abschnitt 4.3.2
22	Bewertung der Evidenz	Siehe Abschnitte 4.3.2 und 4.4.1
a: Nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

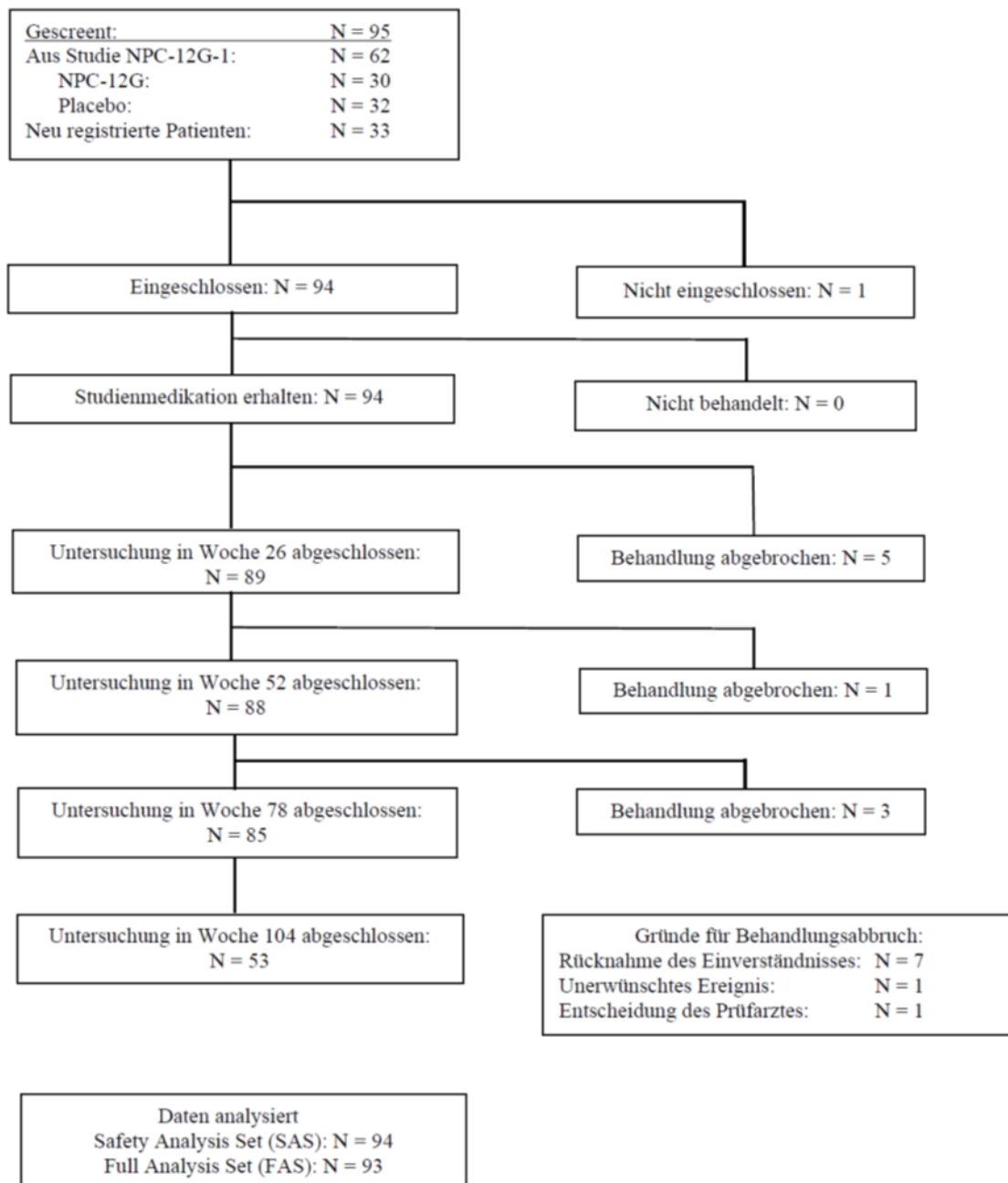


Abbildung 5: Patientendisposition in der Studie NPC-12G-2

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NPC-12G-1

Studie: NPC-12G-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Klinisches Studienprotokoll	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung der Patienten erfolgte durch einen Zuteilungsmanager, der die Studienmedikation entsprechend eines speziellen

Allokations-Manuals randomisiert zuteilt. Der Randomisierungsplan sowie die verwendeten elektronischen Dateien und sonstigen Dokumente wurden versiegelt, sicher aufbewahrt und vom Zuteilungsmanager bis zur Entblindung kontrolliert. Behandelnde Ärzte, IRC-Beurteiler und Patienten waren für die Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Die Berichterstattung der Ergebnisse erfolgte wie geplant. Weitere Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Das Verzerrungspotential der Studie NPC-12G-1 auf Studienebene wird deshalb als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie beteiligten Ärzte, Patienten und Endpunktbeurteiler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet und das Intention to treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im Rahmen der Erfassung der UE erhoben und post hoc analysiert. Die Erfassung von UE erfolgte gemäß Studienmethodik und kann als valide angesehen. Bei der Mortalität handelt es sich um ein objektiv feststellbares Ereignis, sodass eine Verzerrung aufgrund der indirekten Erfassung über die UE nicht zu erwarten ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Mortalität wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie beteiligten Ärzte, Patienten und Endpunktbeurteiler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im FAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verbesserungen der Angiofibrome gemäß IFA

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie beteiligten Ärzte, Patienten und Endpunktbeurteiler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im FAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten post hoc, können aber dennoch als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie beteiligten Ärzte, Patienten und Endpunktbeurteiler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im FAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verbesserung der Plaques auf dem Kopf

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie beteiligten Ärzte, Patienten und Endpunktbeurteiler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im FAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verbesserung der Plaques auf dem Kopf wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie beteiligten Ärzte, Patienten und Endpunktbeurteiler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im SAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt UE wird deshalb als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie OSD-001-001

Studie: OSD-001-001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Klinisches Studienprotokoll	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung der Patienten erfolgte durch einen Zuteilungsmanager, der die Studienmedikation entsprechend eines speziellen

Allokations-Manuals randomisiert zuteilt. Der Randomisierungsplan sowie die verwendeten elektronischen Dateien und sonstigen Dokumente wurden versiegelt, sicher aufbewahrt und vom Zuteilungsmanager bis zur Entblindung kontrolliert. Behandelnde Ärzte, IRC-Beurteiler und Patienten waren für die Behandlungszuordnung der Patienten verblindet. Die Berichterstattung der Ergebnisse erfolgte wie geplant. Weitere Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

Das Verzerrungspotential der Studie OSD-001-001 auf Studienebene wird deshalb als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie beteiligten Ärzte, Patienten und Endpunktbeurteiler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet und das Intention to treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im Rahmen der Erfassung der UE erhoben und post hoc analysiert. Die Erfassung von UE erfolgte gemäß Studienmethodik und kann als valide angesehen. Bei der Mortalität handelt es sich um ein objektiv feststellbares Ereignis, sodass eine Verzerrung aufgrund der indirekten Erfassung über die UE nicht zu erwarten ist.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Mortalität wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie beteiligten Ärzte, Patienten und Endpunktbeurteiler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im FAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wird deshalb als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie beteiligten Ärzte, Patienten und Endpunktbeurteiler waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig und sonstige Aspekte mit Einfluss auf das Verzerrungspotential lagen nicht vor.

Der Endpunkt wurde im SAS erhoben und analysiert. Erhebung und Analyse des Endpunkts erfolgten gemäß Studienmethodik und können als valide angesehen werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt UE wird deshalb als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G: Weitere Subgruppenanalysen

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome					
Woche 8					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,9999)					
männlich	8/17 (47,1 %)	0/11 (0 %)	20,58 [1,05; 404,69] p=0,0466	11,17 [0,71; 175,36] p=0,0858	47,06 [21,37; 72,74] p=0,0003
weiblich	5/13 (38,5 %)	0/21 (0 %)	27,82 [1,38; 560,00] p=0,0299	17,52 [1,05; 292,14] p=0,0461	38,46 [12,13; 64,79] p=0,0042
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,9999)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	8/13 (61,5 %)	0/14 (0 %)	44,82 [2,20; 915,07] p=0,0135	18,26 [1,16; 286,83] p=0,0387	61,54 [34,39; 88,69] p<0,0001
Erwachsene (19 Jahre und älter)	5/17 (29,4 %)	0/18 (0 %)	16,28 [0,82; 321,39] p=0,0668	11,63 [0,69; 195,16] p=0,0882]	29,41 [6,95; 51,88] p=0,0103
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,9999/)					
schwer (vorbehandelt)	2/8 (25,0 %)	0/12 (0,0 %)	9,62 [0,40; 231,43] p=0,1631	7,35 [0,40; 134,80] p=0,1788	25,00 [-6,07; 56,07] p=0,1148
leicht (behandlungsnaiv)	11/22 (50,0 %)	0/20 (0,0 %)	41,00 [2,21; 761,79] p=0,0127	20,96 [1,32; 333,59] p=0,0312	50,00 [28,55; 71,45] p<0,0001
Woche 12					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 1,0000)					
männlich	11/17 (64,7 %)	0/11 (0,0 %)	40,69 [2,05; 809,49] p=0,0151	15,11 [0,98; 232,20] p=0,0514	64,71 [39,80; 89,61] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
weiblich	7/13 (53,8 %)	0/21 (0,0 %)	49,62 [2,48; 990,77] p=0,0106	23,89 [1,48; 385,33] p=0,0253	53,85 [26,99; 80,70] p=0,0001
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,9999)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	11/13 (84,6 %)	0/14 (0,0 %)	133,40 [5,81; 3062,09] p=0,0022	24,70 [1,61; 379,81] p=0,0214	84,62 [62,59; 106,64] p<0,0001
Erwachsene (19 Jahre und älter)	7/17 (41,2 %)	0/18 (0,0 %)	26,43 [1,37; 510,65] p=0,0302	15,86 [0,98; 257,44] p=0,0520	41,18 [17,29; 65,06] p=0,0007
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 1,0000)					
schwer (vorbehandelt)	4/8 (50,0 %)	0/12 (0,0 %)	25,00 [1,11; 562,85] p=0,0428	13,24 [0,81; 215,23] p=0,0695	50,00 [15,70; 84,30] p=0,0043
leicht (behandlungsnaiv)	14/22 (63,6 %)	0/20 (0,0 %)	69,94 [3,73; 1310,41] p=0,0045	26,42 [1,68; 415,38] p=0,0198	63,64 [42,86; 84,41] p<0,0001
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Verbesserungen in der Größe der Angiofibrome aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserungen in der Größe der Angiofibrome					
<i>Woche 8</i>					
<i>Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,3795)</i>					
männlich	9/17 (52,9 %)	1/11 (9,1 %)	11,25 [1,17; 108,41] p=0,0363	5,82 [0,85; 39,79] p=0,0723	43,85 [14,67; 73,03] p=0,0032
weiblich	4/13 (30,8 %)	0/21 (0,0 %)	20,37 [0,99; 417,34] p=0,0504	14,33 [0,84; 245,67] p=0,0663	30,77 [5,53; 56,01] p=0,0169
<i>Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,4598)</i>					
Kinder (18 Jahre und jünger)	7/13 (53,9 %)	1/14 (7,1 %)	15,17 [1,51; 152,47] p=0,0209	7,54 [1,07; 53,23] p=0,0428	46,70 [16,43; 76,97] p=0,0025
Erwachsene (19 Jahre und älter)	6/17 (35,3 %)	0/18 (0,0 %)	20,91 [1,07; 407,29] p=0,0447	13,74 [0,83; 226,28] p=0,0667	35,29 [11,97; 58,62] p=0,0030
<i>Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,2371)</i>					
schwer (vorbehandelt)	2/8 (25,0 %)	0/12 (0,0 %)	9,62 [0,40; 231,43] p=0,1631	7,35 [0,40; 134,80] p=0,1788	25,00 [-6,07; 56,07] p=0,1148
leicht (behandlungsnaiv)	11/22 (50,0 %)	1/20 (5,0 %)	19,00 [2,15; 167,69] p=0,0080	10,00 [1,41; 70,68] p=0,0210	45,00 [22,03; 67,97] p=0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Woche 12					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,7036)					
männlich	11/17 (64,7 %)	1/11 (9,1 %)	18,33 [1,87; 179,90] p=0,0125	7,12 [1,06; 47,66] p=0,0431	55,61 [27,25; 83,98] p=0,0001
weiblich	7/13 (53,8 %)	0/21 (0,0 %)	49,62 [2,48; 990,77] p=0,0106	23,89 [1,48; 385,33] p=0,0253	53,85 [26,99; 80,70] p=0,0001
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,0645)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	11/13 (84,6 %)	1/14 (7,1 %)	71,50 [5,69; 898,68] p=0,0009	11,85 [1,77; 79,43] p=0,0109	77,47 [53,67; 101,28] p<0,0001
Erwachsene (19 Jahre und älter)	7/17 (41,2 %)	0/18 (0,0 %)	26,43 [1,37; 510,65] p=0,0302	15,86 [0,98; 257,44] p=0,0520	41,18 [17,29; 65,06] p=0,0007
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,5572)					
schwer (vorbehandelt)	4/8 (50,0 %)	0/12 (0,0 %)	25,00 [1,11; 562,85] p=0,0428	13,24 [0,81; 215,23] p=0,0695	50,00 [15,70; 84,30] p=0,0043
leicht (behandlungsnaiv)	14/22 (63,6 %)	1/20 (5,0 %)	33,25 [3,72; 297,25] p=0,0017	12,73 [1,84; 88,24] p=0,0100	58,64 [36,38; 80,89] p<0,0001
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Verbesserungen in der Röte der Angiofibrome aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

Endpunkt Zeitpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserungen in der Röte der Angiofibrome					
Woche 12					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 1,0000)					
männlich	7/17 (41,8 %)	0/11 (0,0 %)	16,43 [0,83; 324,25] p=0,0659	9,86 [0,62; 156,43] p=0,1074	41,18 [15,75; 66,60] p=0,0015
weiblich	5/13 (38,5 %)	0/21 (0,0 %)	27,82 [1,38; 560,00] p=0,0299	17,52 [1,05; 292,14] p=0,0461	38,46 [12,13; 64,79] p=0,0042
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 1,0000)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	6/13 (46,2 %)	0/14 (0,0 %)	25,13 [1,24; 509,15] p=0,0357	13,96 [0,87; 224,92] p=0,0630	46,15 [18,50; 73,81] p<0,0011
Erwachsene (19 Jahre und älter)	6/17 (35,3 %)	0/18 (0,0 %)	20,91 [1,07; 407,29] p=0,0447	13,74 [0,84; 226,28] p=0,0667	35,29 [11,97; 58,62] p=0,0030
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 1,0000)					
schwer (vorbehandelt)	3/8 (37,5 %)	0/12 (0,0 %)	15,91 [0,70; 363,31] p=0,0830	10,29 [0,61; 174,83] p=0,1066	37,50 [3,98; 71,02] p=0,0283
leicht (behandlungsnaiv)	9/22 (40,9 %)	0/20 (0,0 %)	28,85 [1,55; 537,99] p=0,0243	17,31 [1,07; 279,09] p=0,0444	40,90 [19,76; 62,06] p=0,0002
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

Subgruppenkategorie	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)					
<i>Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,1522)</i>					
männlich	16/17 (94,1 %)	10/11 (90,9 %)	1,60 [0,04; 11,90] p=0,7493	1,04 [0,83; 1,29] p=0,7589	3,21 [-17,13; 23,55] p=0,7572
weiblich	11/13 (84,6 %)	12/21 (57,1 %)	4,13 [0,12; 3,79] p=0,1098	1,48 [0,96; 2,29] p=0,0783	27,47 [-1,38; 56,33] p=0,0620
<i>Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,2397)</i>					
Kinder (18 Jahre und jünger)	10/13 (76,9 %)	10/14 (71,4 %)	1,33 [0,12; 3,78] p=0,7451	1,08 [0,69; 1,68] p=0,7444	5,49 [-27,44; 38,43] p=0,7437
Erwachsene (19 Jahre und älter)	17/17 (100,0 %)	12/18 (66,7 %)	18,20 [0,03; 12,95] p=0,0553	1,48 [1,08; 2,03] p=0,0149	33,33 [10,69; 55,98] p=0,0039
<i>Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,4974)</i>					
schwer (vorbehandelt)	7/8 (87,5 %)	7/12 (58,3 %)	5,00 [0,06; 7,27] p=0,1867	1,50 [0,87; 2,59] p=0,1450	29,17 [-6,93; 65,27] p=0,1133
leicht (behandlungsnaiv)	20/22 (90,9 %)	15/20 (75,0 %)	3,33 [0,11; 3,92] p=0,1828	1,21 [0,91; 1,61] p=0,1866	15,91 [-6,55; 38,37] p=0,1650
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

Subgruppenkategorie	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
<i>Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,6792)</i>					
männlich	14/17 (82,4 %)	6/11 (54,5 %)	3,89 [0,12; 3,73] p=0,1220	1,51 [0,84; 2,70] p=0,1658	27,81 [-6,75; 62,37] p=0,1148
weiblich	10/13 (76,9 %)	9/21 (42,9 %)	4,44 [0,14; 3,15] p=0,0598	1,79 [1,01; 3,20] p=0,0468	34,07 [2,88; 65,25] p=0,0323
<i>Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,5475)</i>					
Kinder (18 Jahre und jünger)	8/13 (61,5 %)	6/14 (42,9 %)	2,13 [0,14; 3,11] p=0,3346	1,44 [0,68; 3,02] p=0,3392	18,68 [-18,35; 55,71] p=0,3228
Erwachsene (19 Jahre und älter)	16/17 (94,1 %)	9/18 (50,0 %)	16,00 [0,07; 6,15] p=0,0144	1,88 [1,17; 3,03] p=0,0094	44,12 [18,45; 69,78] p=0,0008
<i>Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,2009)</i>					
schwer (vorbehandelt)	7/8 (87,5 %)	4/12 (33,3 %)	14,00 [0,06; 7,46] p=0,0322	2,63 [1,13; 6,09] p=0,0247	54,17 [19,00; 89,33] p=0,0025
leicht (behandlungsnaiv)	17/22 (77,3 %)	11/20 (55,0 %)	2,78 [0,18; 2,52] p=0,1318	1,40 [0,89; 2,22] p=0,1445	22,27 [-5,69; 50,24] p=0,1185
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT aus RCT (NPC-12G-1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, FAS-Population

Subgruppenkategorie	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Gesamte SOC					
Gesamt					
Gesamt	13/30 (43,3 %)	11/32 (34,4 %)	1,46 [0,52; 4,08] p=0,4700	1,26 [0,67; 2,37] p=0,4711	8,96 [-15,23; 33,15] p=0,4680
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,5884)					
männlich	6/17 (35,3 %)	2/11 (18,2 %)	2,45 [0,40; 15,25] p=0,3353	1,94 [0,47; 7,94] p=0,3562	17,11 [-15,07; 49,29] p=0,2973
weiblich	7/13 (53,9 %)	9/21 (42,9 %)	1,56 [0,39; 6,25] p=0,5337	1,26 [0,62; 2,54] p=0,5258	10,99 [-23,40; 45,37] p=0,5311
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,4645)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	5/13 (38,5 %)	3/14 (21,4 %)	2,29 [0,42; 12,50] p=0,3380	1,79 [0,53; 6,06] p=0,3458	17,03 [-17,05; 51,11] p=0,3273
Erwachsene (19 Jahre und älter)	8/17 (47,1 %)	8/18 (44,4 %)	1,11 [0,29; 4,21] p=0,8767	1,06 [0,51; 2,18] p=0,8767	2,61 [-30,40; 35,63] p=0,8767
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,7961)					
schwer (vorbehandelt)	2/8 (25,0 %)	3/12 (25,0 %)	1,00 [0,13; 7,89] p=1,0000	1,00 [0,21; 4,71] p=1,0000	0,00 [-38,74; 38,74] p=1,0000
leicht (behandlungsnaiv)	11/22 (50,0 %)	8/20 (40,0 %)	1,5 [0,44; 5,10] p=0,5162	1,25 [0,63; 2,47] p=0,5203	10,00 [-19,96; 39,96] p=0,5130

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenkategorie	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Gesamte SOC					
Gesamt					
Gesamt	19/30 (63,3 %)	8/32 (25,0 %)	5,18 [0,22; 1,99] p=0,0031	2,53 [1,31; 4,90] p=0,0057	38,33 [15,48; 61,19] p=0,0010
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,2030)					
männlich	12/17 (70,6 %)	5/11 (45,5 %)	2,88 [0,14; 3,24] p=0,1895	1,55 [0,76; 3,18] p=0,2285	25,13 [-11,40; 61,67] p=0,1776
weiblich	7/13 (53,8 %)	3/21 (14,3 %)	7,00 [0,13; 3,43] p=0,0199	3,77 [1,18; 12,05] p=0,0252	39,56 [8,60; 70,52] p=0,0123
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,2755)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	6/13 (46,2 %)	4/14 (28,6 %)	2,14 [0,14; 3,27] p=0,3480	1,62 [0,59; 4,46] p=0,3545	17,58 [-18,39; 53,56] p=0,3381
Erwachsene (19 Jahre und älter)	13/17 (76,5 %)	4/18 (22,2 %)	11,38 [0,14; 3,23] p=0,0025	3,44 [1,39; 8,49] p=0,0073	54,25 [26,40; 82,10] p=0,0001
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,2887)					
schwer (vorbehandelt)	6/8 (75,0 %)	2/12 (16,7 %)	15,00 [0,07; 6,05] p=0,0161	4,50 [1,19; 16,96] p=0,0263	58,33 [21,66; 95,01] p=0,0018
leicht (behandlungsnaiv)	13/22 (59,1 %)	6/20 (30,0 %)	3,37 [0,19; 2,40] p=0,0627	1,97 [0,93; 4,19] p=0,0782	29,09 [0,36; 57,82] p=0,0472
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Gesamte SOC					
Gesamt					
Gesamt	7/30 (23,3 %)	7/32 (21,9 %)	1,09 [0,33; 3,58] p=0,8909	1,07 [0,42; 2,68] p=0,8908	1,46 [-19,38; 22,30] p=0,8909

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenkategorie	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,7756)					
männlich	5/17 (29,4 %)	4/11 (36,4 %)	1,09 [0,33; 3,58] p=0,8909	1,07 [0,42; 2,68] p=0,8908	1,10 [-23,58; 25,77] p=0,9304
weiblich	2/13 (15,4 %)	3/21 (14,3 %)	1,09 [0,16; 7,59] p=0,9300	1,08 [0,21; 5,61] p=0,9299	-6,95 [-42,69; 28,79] p=0,7030
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,4810)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	6/13 (46,2 %)	5/14 (35,7 %)	1,54 [0,33; 7,23] p=0,5820	1,29 [0,52; 3,23] p=0,5831	10,44 [-26,50; 47,38] p=0,5796
Erwachsene (19 Jahre und älter)	1/17 (5,9 %)	2/18 (11,1 %)	0,50 [0,04; 6,08] p=0,5866	0,53 [0,05; 5,32] p=0,5890	-5,23 [-23,56; 13,10] p=0,5760
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,9934)					
schwer (vorbehandelt)	0/8 (0,0 %)	3/12 (25,0 %)	0,16 [0,01; 3,56] p=0,2467	0,21 [0,01; 3,57] p=0,2803	-25,00 [-53,38; 3,38] p=0,0842
leicht (behandlungsnaiv)	7/22 (31,8 %)	4/20 (20,0 %)	1,87 [0,45; 7,69] p=0,3877	1,59 [0,55; 4,63] p=0,3945	11,82 [-14,38; 38,01] p=0,3765
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Reizung an der Applikationsstelle					
Gesamt					
Gesamt	11/30 (36,7 %)	9/32 (28,1 %)	1,48 [0,18; 2,41] p=0,0327	1,30 [0,63; 2,70] p=0,4744	8,54 [-14,70; 31,78] p=0,4713
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,8560)					
männlich	5/17 (29,4 %)	2/11 (18,2 %)	1,88 [0,29; 11,97] p=0,5063	1,62 [0,38; 6,92] p=0,5167	11,23 [-20,21; 42,67] p=0,4839
weiblich	6/13 (46,2 %)	7/21 (33,3 %)	1,71 [0,42; 7,08] p=0,4564	1,39 [0,60; 3,22] p=0,4493	12,82 [-20,96; 46,60] p=0,4569

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenkategorie	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,8496)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	4/13 (30,8 %)	3/14 (21,4 %)	1,63 [0,29; 9,26] p=0,5816	1,44 [0,39; 5,23] p=0,5833	9,34 [-23,70; 42,38] p=0,5795
Erwachsene (19 Jahre und älter)	7/17 (41,2 %)	6/18 (33,3 %)	1,40 [0,35; 5,54] p=0,6317	1,24 [0,52; 2,94] p=0,6324	7,84 [-24,12; 39,81] p=0,6306
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,7299)					
schwer (vorbehandelt)	2/8 (25,0 %)	3/12 (25,0 %)	1,00 [0,13; 7,89] p=1,0000	1,00 [0,21; 4,71] p=1,0000	0,00 [-38,74; 38,74] p=1,0000
leicht (behandlungsnaiv)	9/22 (40,9 %)	6/20 (30,0 %)	1,62 [0,45; 5,81] p=0,4625	1,36 [0,59; 3,15] p=0,4676	10,91 [-17,82; 39,64] p=0,4568
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Trockene Haut					
Gesamt					
Gesamt	11/30 (36,7 %)	4/32 (12,5 %)	4,05 [0,18; 2,41] p=0,0327	2,93 [1,05; 8,22] p=0,0406	24,17 [3,46; 44,87] p=0,0222
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,9517)					
männlich	8/17 (47,1 %)	2/11 (18,2 %)	4,00 [0,11; 4,05] p=0,1320	2,59 [0,67; 10,00] p=0,1678	28,88 [-4,02; 61,78] p=0,0854
weiblich	3/13 (23,1 %)	2/21 (9,5 %)	2,85 [0,10; 4,67] p=0,2915	2,42 [0,47; 12,62] p=0,2931	13,55 [-12,57; 39,67] p=0,3091
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,6097)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	4/13 (30,8 %)	2/14 (14,3 %)	2,67 [0,10; 4,48] p=0,3128	2,15 [0,47; 9,85] p=0,3226	16,48 [-14,59; 47,56] p=0,2985
Erwachsene (19 Jahre und älter)	7/17 (41,2 %)	2/18 (11,1 %)	5,60 [0,11; 3,87] p=0,0549	3,71 [0,89; 15,41] p=0,0716	30,07 [2,53; 57,60] p=0,0323

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenkategorie	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,6121)					
schwer (vorbehandelt)	3/8 (37,5 %)	1/12 (8,3 %)	6,60 [0,05; 8,10] p=0,1387	4,50 [0,56; 35,98] p=0,1562	29,17 [-7,85; 66,18] p=0,1225
leicht (behandlungsnaiv)	8/22 (36,4 %)	3/20 (15,0 %)	3,24 [0,15; 3,00] p=0,1256	2,42 [0,74; 7,89] p=0,1416	21,36 [-4,11; 46,84] p=0,1002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Pruritus					
Gesamt					
Gesamt	7/30 (23,3 %)	4/32 (12,5 %)	2,13 [0,55; 8,19] p=0,2710	1,87 [0,61; 5,74] p=0,2760	24,17 [3,46; 44,87] p=0,0222
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,9991)					
männlich	5/17 (29,4 %)	2/11 (18,2 %)	1,88 [0,29 ; 11,97] p=0,5063	1,62 [0,38 ; 6,92] p=0,5167	11,23 [-20,21 ; 42,67] p=0,4839
weiblich	2/13 (15,4 %)	2/21 (9,5 %)	1,73 [0,21 ; 14,05] p=0,6093	1,62 [0,26 ; 10,11] p=0,6083	5,86 [-17,43 ; 29,15] p=0,6218
Alter (p-Wert des Interaktionstests: 0,1984)					
Kinder (18 Jahre und jünger)	1/13 (7,7 %)	2/14 (14,3 %)	0,50 [0,04 ; 6,28] p=0,5913	0,54 [0,06 ; 5,26] p=0,5944	-6,59 [-29,96 ; 16,77] p=0,5802
Erwachsene (19 Jahre und älter)	6/17 (35,3 %)	2/18 (11,1 %)	4,36 [0,74 ; 25,75] p=0,1038	3,18 [0,74 ; 13,63] p=0,1199	24,18 [-2,78 ; 51,14] p=0,0787
Krankheitsschwere (p-Wert des Interaktionstests: 0,9919)					
schwer (vorbehandelt)	3/8 (37,5 %)	0/12 (0,0 %)	15,91 [0,70; 363,31] p=0,0830	10,29 [0,61; 174,83] p=0,1066	37,50 [3,98; 71,02] p=0,0283
leicht (behandlungsnaiv)	4/22 (18,2 %)	4/20 (20,0 %)	0,89 [0,19; 4,15] p=0,8809	0,91 [0,26; 3,16] p=0,8809	-1,82 [-25,63; 22,00] p=0,8810

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenkategorie	Hyftor 2 mg/g Gel	Placebo	Hyftor 2 mg/g Gel vs. Placebo		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT : Preferred Term ; RCT: Randomised Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class					

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt <i>Zeitpunkt</i> <i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Kombinierte Verbesserungen der Angiofibrome	
Woche 4	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	9/40 (22,5 %)
weiblich	9/52 (17,3 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	12/49 (24,5 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	6/43 (14,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	7/30 (23,3 %)
leicht (behandlungsnaiv)	11/62 (17,7 %)
Woche 8	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	15/38 (39,5 %)
weiblich	22/52 (42,3 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	24/48 (50,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	13/42 (31,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	9/30 (30,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	28/60 (46,7 %)
Woche 12	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	23/37 (62,2 %)
weiblich	29/51 (56,9 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	35/47 (74,5 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	17/41 (41,5 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	15/28 (53,6 %)
leicht (behandlungsnaiv)	37/60 (61,7 %)

Endpunkt Zeitpunkt <i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 26	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	26/36 (72,2 %)
weiblich	33/52 (63,5 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	36/48 (75,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	23/40 (57,5 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	20/29 (69,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	39/59 (66,1 %)
Woche 39	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	30/36 (83,3 %)
weiblich	35/52 (67,3 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	37/48 (77,1 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	28/40 (70,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	22/29 (75,9 %)
leicht (behandlungsnaiv)	43/59 (72,9 %)
Woche 52	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	30/36 (83,3 %)
weiblich	38/51 (74,5 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	36/48 (75,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	32/39 (82,1 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	23/28 (82,1 %)
leicht (behandlungsnaiv)	45/59 (76,3 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Verbesserungen in der Größe der Angiofibrome aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt <i>Zeitpunkt</i> <i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Verbesserungen in der Größe der Angiofibrome	
Woche 4	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	5/40 (12,5 %)
weiblich	2/52 (3,8 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	6/49 (12,2 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	1/43 (2,3 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	2/30 (6,7 %)
leicht (behandlungsnaiv)	5/62 (8,1 %)
Woche 8	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	14/38 (36,8 %)
weiblich	16/52 (30,8 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	21/48 (43,8 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	9/42 (21,4 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	6/30 (20,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	24/60 (40,0 %)
Woche 12	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	21/37 (56,8 %)
weiblich	27/51 (52,9 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	31/47 (66,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	17/41 (41,5 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	13/28 (46,4 %)
leicht (behandlungsnaiv)	35/60 (58,3 %)

Endpunkt Zeitpunkt <i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 26	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	25/36 (69,4 %)
weiblich	34/52 (65,4 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	36/48 (75,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	23/40 (57,5 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	17/29 (58,6 %)
leicht (behandlungsnaiv)	42/59 (71,2 %)
Woche 39	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	32/36 (88,9 %)
weiblich	36/52 (69,2 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	38/48 (79,2 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	30/40 (75,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	23/29 (79,3 %)
leicht (behandlungsnaiv)	45/59 (76,3 %)
Woche 52	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	33/36 (91,7 %)
weiblich	37/51 (72,5 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	37/48 (77,1 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	33/39 (84,6 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	24/28 (85,7 %)
leicht (behandlungsnaiv)	46/59 (78,0 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Verbesserungen in der Röte der Angiofibrome aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel
<i>Zeitpunkt</i>	Patienten mit Ereignis
<i>Subgruppenkategorie</i>	n/N (%)
<i>Subgruppencharakteristik</i>	
Verbesserungen in der Röte der Angiofibrome	
Woche 4	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	4/40 (10,0 %)
weiblich	6/52 (11,5 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	5/49 (10,2 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	5/43 (11,6 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	6/30 (20,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	4/62 (6,5 %)
Woche 8	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	9/38 (23,7 %)
weiblich	11/52 (21,2 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	13/48 (27,1 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	7/42 (16,7 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	7/30 (23,3 %)
leicht (behandlungsnaiv)	13/60 (21,7 %)
Woche 12	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	13/37 (35,1 %)
weiblich	15/51 (29,4 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	22/47 (46,8 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	6/41 (14,6 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	9/28 (32,1 %)
leicht (behandlungsnaiv)	19/60 (31,7 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt <i>Zeitpunkt</i> <i>Subgruppenkategorie</i> <i>Subgruppencharakteristik</i>	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 26	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	17/36 (47,2 %)
weiblich	18/52 (34,6 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	22/48 (45,8 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	13/40 (32,5 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	14/29 (48,3 %)
leicht (behandlungsnaiv)	21/59 (35,6 %)
Woche 39	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	17/36 (47,2 %)
weiblich	17/52 (32,7 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	22/48 (45,8 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	12/40 (30,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	13/29 (44,8 %)
leicht (behandlungsnaiv)	21/59 (35,6 %)
Woche 52	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	19/36 (52,8 %)
weiblich	19/51 (37,3 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	23/48 (47,9 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	15/39 (38,5 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	12/28 (42,9 %)
leicht (behandlungsnaiv)	26/59 (44,1 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Verbesserungen der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel
<i>Zeitpunkt</i>	
<i>Subgruppenkategorie</i>	Patienten mit Ereignis
<i>Subgruppencharakteristik</i>	n/N (%)
Verbesserungen der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf	
Woche 4	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	0/9 (0,0 %)
weiblich	0/9 (0,0 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	0/17 (0,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	0/1 (0,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	0/4 (0,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	0/14 (0,0 %)
Woche 8	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	2/9 (22,2 %)
weiblich	0/9 (0,0 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	2/17 (11,8 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	0/1 (0,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	0/4 (0,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	2/14 (14,3 %)
Woche 12	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	3/8 (37,5 %)
weiblich	2/9 (22,2 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	5/16 (31,3 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	0/1 (0,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	1/3 (33,3 %)
leicht (behandlungsnaiv)	4/14 (28,6 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt <i>Zeitpunkt</i> <i>Subgruppenkategorie</i> <i>Subgruppencharakteristik</i>	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 26	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	3/9 (33,3 %)
weiblich	6/9 (66,7 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	9/17 (52,9 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	0/1 (0,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	2/4 (50,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	7/14 (50,0 %)
Woche 39	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	5/9 (55,6 %)
weiblich	6/9 (66,7 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	11/17 (64,7 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	0/1 (0,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	2/4 (50,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	9/14 (64,3 %)
Woche 52	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	7/9 (77,8 %)
weiblich	6/9 (66,7 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	13/17 (76,5 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	0/1 (0,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	0/4 (0,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	9/14 (64,3 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Verbesserungen der Plaques auf dem Kopf aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt <i>Zeitpunkt</i> <i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Verbesserungen der Plaques auf dem Kopf	
Woche 4	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	0/24 (0,0 %)
weiblich	0/23 (0,0 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	0/31 (0,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	0/16 (0,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	0/16 (0,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	0/31 (0,0 %)
Woche 8	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	1/24 (4,2 %)
weiblich	1/23 (4,3 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	2/31 (6,5 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	0/16 (0,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	2/16 (12,5 %)
leicht (behandlungsnaiv)	0/31 (0,0 %)
Woche 12	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	7/23 (30,4 %)
weiblich	7/22 (31,8 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	11/30 (36,7 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	3/15 (20,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	6/14 (42,9 %)
leicht (behandlungsnaiv)	8/31 (25,8 %)

Endpunkt Zeitpunkt <i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Woche 26	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	11/22 (50,0 %)
weiblich	12/23 (52,2 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	17/31 (54,8 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	6/14 (42,9 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	7/15 (46,7 %)
leicht (behandlungsnaiv)	16/30 (53,3 %)
Woche 39	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	14/22 (63,6 %)
weiblich	14/23 (60,9 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	21/31 (67,7 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	7/14 (50,0 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	9/15 (60,0 %)
leicht (behandlungsnaiv)	19/30 (63,3 %)
Woche 52	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	17/22 (77,3 %)
weiblich	13/23 (56,5 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	21/31 (67,7 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	9/14 (64,3 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	10/15 (66,7 %)
leicht (behandlungsnaiv)	20/30 (66,7 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel
<i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	40/41 (97,6 %)
weiblich	52/53 (98,1 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	49/50 (98,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	43/44 (97,7 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	30/31 (96,8 %)
leicht (behandlungsnaiv)	62/63 (98,4 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel
<i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	4/41 (9,8 %)
weiblich	2/53 (3,8 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	3/50 (6,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	3/44 (6,8 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	3/31 (9,7 %)
leicht (behandlungsnaiv)	3/63 (4,8 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt <i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	6/41 (14,6 %)
weiblich	3/53 (5,7 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	7/50 (14,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	2/44 (4,5 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	4/31 (12,9 %)
leicht (behandlungsnaiv)	5/63 (7,9 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt <i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Hyftor 2 mg/g Gel
	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	1/41 (2,4 %)
weiblich	1/53 (1,9 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	1/50 (2,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	1/44 (2,3 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	1/31 (3,2 %)
leicht (behandlungsnaiv)	1/63 (1,6 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus einarmiger Studie (NPC-12G-2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Hyftor 2 mg/g Gel
<i>Subgruppenkategorie</i> Subgruppencharakteristik	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
<i>Geschlecht</i>	
männlich	35/41(85,4 %)
weiblich	45/53 (84,9 %)
<i>Alter</i>	
Kinder (18 Jahre und jünger)	45/50 (90,0 %)
Erwachsene (19 Jahre und älter)	35/44 (79,5 %)
<i>Krankheitsschwere</i>	
schwer (vorbehandelt)	28/31 (90,3 %)
leicht (behandlungsnaiv)	52/63 (82,5 %)
n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population	