

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Sirolimus

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	10
2.2.1 Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2	11
2.2.2 Studie OSD-001-001	16
2.3 Endpunkte	18
2.3.1 Mortalität.....	19
2.3.2 Morbidität.....	20
2.3.3 Lebensqualität	29
2.3.4 Sicherheit	31
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	33
2.4 Statistische Methoden.....	34
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	37
2.5.1 Studie NPC-12G-1	37
2.5.2 Studie NPC-12G-2	38
2.5.3 Studie OSD-001-001	38
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	39
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	39
3.1.1 Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2	39
3.1.2 Studie OSD-001-001	43
3.2 Mortalität	45
3.3 Morbidität	45
3.4 Lebensqualität.....	46
3.4.1 Studie NPC-12G-1	46
3.4.2 Studie NPC-12G-2	47
3.5 Sicherheit	47
3.5.1 Studie NPC-12G-1	47
3.5.2 Studie OSD-001-001	49
3.5.3 Meta-Analyse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001	51
3.5.4 Studie NPC-12G-2	52

4	Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	54
4.1	Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sirolimus	54
4.2	Design und Methodik der Studien	54
4.2.1	Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2	54
4.2.2	Studie OSD-001-001	56
4.3	Mortalität	57
4.4	Morbidität	57
4.5	Lebensqualität.....	57
4.6	Sicherheit	58
5	Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
6	Zusammenfassung der Nutzenbewertung	60
	Referenzen	63
	Anhang	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2.....	11
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie NPC-12G-1 ...	14
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2.....	15
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie OSD-001-001	16
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie OSD-001-001.....	18
Tabelle 7: Zusammenfassung der Endpunktbewertung in den Studien NPC-12G-1, NPC-12G-2 und OSD-001-001	19
Tabelle 8: Kriterien zur Beurteilung der Größe und Rötung fazialer Angiofibrome in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2.....	21
Tabelle 9: Kriterien zur Beurteilung der Größe und Rötung fazialer Angiofibrome in der Studie OSD-001-001.....	23
Tabelle 10: IFA-Scoring-System.....	25
Tabelle 11: Kriterien zur Beurteilung der Verbesserung hypomelanotischer Maculae auf dem Kopf in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2	27
Tabelle 12: Kriterien zur Beurteilung der Verbesserung der Plaques auf dem Kopf in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2	28
Tabelle 13: DLQI-Fragebogen.....	29
Tabelle 14: CDLQI-Fragebogen.....	30
Tabelle 15: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NPC-12G-1	33
Tabelle 16: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie NPC-12G-2	33
Tabelle 17: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie OSD-001-001 ...	34
Tabelle 18: Analysepopulationen in der Studie NPC-12G-1 und NPC-12G-2	34
Tabelle 19: Analysepopulationen in der Studie OSD-001-001	36
Tabelle 20: Verzerrungspotential der Studie NPC-12G-1	37
Tabelle 21: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie NPC-12G-1 zu Woche 12	37
Tabelle 22: Verzerrungspotential der Studie OSD-001-001	38
Tabelle 23: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie OSD-001-001.....	38
Tabelle 24: Allgemeine Angaben; Studien NPC-12G-1 (Datenschnitt: 21.10.2016) und NPC-12G-2 (Datenschnitt: 26.09.2018)	39
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen; Studien NPC-12G-1 (Datenschnitt: 21.10.2016) und NPC-12G-2 (Datenschnitt: 26.09.2018), FAS.....	40
Tabelle 26: Allgemeine Angaben; Studie OSD-001-001 (Datenschnitt: 30.09.2014).....	43
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie OSD-001-001, SAS (Datenschnitt: 30.09.2014)	44

Tabelle 28: Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA zu Woche 12 (ergänzend dargestellt); Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)	46
Tabelle 29: DLQI- und CDLQI-Gesamtscore als Veränderung zu Woche 12; Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)	46
Tabelle 30: DLQI- und CDLQI-Gesamtscore als Veränderung zu Woche 52; Studie NPC-12G-2, FAS (Datenschnitt: 26.09.2018)	47
Tabelle 31: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie NPC-12G-1, SAS (Datenschnitt: 21.10.2016)	47
Tabelle 32: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie NPC-12G-1, SAS (Datenschnitt: 21.10.2016)	48
Tabelle 33: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie OSD-001-001, SAS (Datenschnitt: 30.09.2014)	49
Tabelle 34: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie OSD-001-001, SAS (Datenschnitt: 30.09.2014)	49
Tabelle 35: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie NPC-12G-2, SAS (Datenschnitt: 26.09.2018)	52
Tabelle 36: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie NPC-12G-2, SAS (Datenschnitt: 26.09.2018)	52
Tabelle 37: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001	60
Tabelle 38: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NPC-12G-2	62
Tabelle 39: Verteilung der kombinierten Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß IRC; Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)	65
Tabelle 40: Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß IRC; Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)	65
Tabelle 41: Verteilung der kombinierten Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 durch das Prüfpersonal; Studie OSD-001-001, FAS (Datenschnitt: 30.09.2014)	66
Tabelle 42: Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 durch das Prüfpersonal; Studie OSD-001-001, FAS (Datenschnitt: 30.09.2014)	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dosierungsschema für die Monotherapie mit Sirolimus gemäß Fachinformation...16	
Abbildung 2: Farbabstufungen auf der Pantone-Farbskala..... 20	20
Abbildung 3: Schwere UE (Forest-Plots); Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001, SAS..... 51	51
Abbildung 4: SUE (Forest-Plots); Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001, SAS 51	51
Abbildung 5: PT „Trockene Haut“ (Forest-Plots); Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001, SAS.... 51	51

Abkürzungsverzeichnis

AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IEC	Unabhängiger Bewertungsausschuss (Independent Evaluation Committee)
IFA	Index for Facial Angiofibromas
IRC	Unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee)
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SOC	Systemorganklasse
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSC	Tuberöser Sklerosekomplex
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sirolimus in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 13. Oktober 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Personenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Sirolimus (Hyftor®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [19]:

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

Gemäß Fachinformation sollte Sirolimus zweimal täglich (morgens und vor dem Schlafengehen) auf die betroffene Stelle aufgetragen werden. Die Anwendung sollte auf Hautbereiche mit Angiofibromen beschränkt werden. Pro 50 cm² Läsion im Gesicht sollte eine Dosis von 125 mg Gel (oder 0,5 cm Gel, entsprechend 0,25 mg Sirolimus) angewendet werden. Falls sich kein Behandlungseffekt zeigt, sollte die Anwendung von Sirolimus nach 12 Wochen abgebrochen werden [19].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zu Sirolimus				
NPC-12G-1 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
NPC-12G-2 ²⁾³⁾	Ja	Ja	Ja	-
OSD-001-001 ²⁾⁴⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Pivotal Zulassungsstudie gemäß EPAR [7].

²⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend berücksichtigt.

³⁾ Langzeitstudie. Alle Personen der Studie NPC-12G-1 hatten nach Studienende die Möglichkeit in die einarmige Studie NPC-12G-2 zu wechseln. Zusätzlich wurden neu registrierte Personen in die Studie aufgenommen.

⁴⁾ Dosisescalationsstudie, die neben der für die Nutzenbewertung relevanten Konzentration von 0,2 % Sirolimus auch die Konzentrationen 0,05 % und 0,1 % untersucht.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Sirolimus herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Sirolimus [18]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Fachinformation zu Sirolimus [19]
- Studienberichte inkl. Studienprotokolle und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie NP30179 [2,3,4,5,9,10,11,12,13,14,15,16]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Sirolimus basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie NPC-12G-1 und der Langzeitstudie NPC-12G-2. Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Zusätzlich wird die Dosisescalationsstudie OSD-001-001 herangezogen. Für die Nutzenbewertung wird aus der Studie OSD-001-001 lediglich die Kohorte mit der Dosierung von 0,2 % (entspricht 2 mg) berücksichtigt, die das zulassungskonforme Dosisschema von Sirolimus umfasst [19]. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 5–7 charakterisiert.

2.2.1 Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Studie NPC-12G-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multizentrische, stratifizierte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Kindern und Erwachsenen mit Angiofibromen in Zusammenhang mit TSC. • Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 stratifiziert nach Altersgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erwachsene (≥ 19 Jahre) und ○ Kinder/Jugendliche (< 19 Jahre) • Studie besteht aus 3 Studienphasen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Screeningphase (bis zu 4 Wochen) ○ Behandlungsphase (12 Wochen) ○ Follow-up-Phase (4 Wochen) • Studie ist abgeschlossen (Oktober 2016). • Personen, die die Studie NPC-12G-1 beendet haben, hatten die Möglichkeit, in die Studie NPC-12G-2 zu wechseln. <p>Studie NPC-12G-2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Offene, unkontrollierte, multizentrische Langzeitstudie für Personen der Studie NPC-12G-1 und neu registrierte Kinder und Erwachsene. • Studie besteht aus 2 Studienphasen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Screeningphase (bis zu 4 Wochen) ○ Behandlungsphase: bis Markteinführung von Sirolimus • Studie ist abgeschlossen (Oktober 2018).
Population	<p>Studie NPC-12G-1</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder (Alter ≥ 3 Jahre) und Erwachsene zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. • Gesicherte Diagnose gemäß diagnostischen Kriterien für TSC nach Northrup und Krueger 2013a [17]. • 3 oder mehr rötliche Angiofibrom-Papeln (≥ 2 mm Durchmesser) im Gesicht zum Screening. • Personen, die für eine Lasertherapie oder eine Operation (einschl. flüssige Stickstofftherapie u. Phototherapie) nicht infragekommen o. die keine Lasertherapie oder Operation wünschen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Befunde wie Erosion, Ulkus und Eruption auf oder im Umfeld der Angiofibrom-Läsionen, die die Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit beeinträchtigen können. • Personen, bei denen sich die Läsionen nicht adäquat fotografieren lassen, weil sie die Anweisungen zum Stillhalten nicht befolgen. • Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol oder einer Allergie gegen Sirolimus. • Komplikationen wie maligner Tumor, Infektion, schwerwiegende Herzerkrankung, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung oder Bluterkrankung, die vom Prüfpersonal als eine Erkrankung mit Grad 2 o. schwerwiegender gemäß „Standards of Classification of Seriousness of Adverse Drug Reactions by Drugs“ eingestuft wurde.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Komplikationen von Erkrankungen, die zu einer Nichteignung für die Studienteilnahme führen, bspw.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unkontrollierter Diabetes (Nüchtern-Blutglucose > 140 mg/dl oder postprandiale Blutglucose > 200 mg/dl) ○ Dyslipidämie (Cholesterin > 300 mg/dl bzw. > 7,75 mmol/l; Triglyzeride > 300 mg/dl bzw. > 3,42 mmol/l) • Anwendung von Arzneimitteln mit mTOR-Inhibition (einschl. Sirolimus, Everolimus o. Tensirolimus) innerhalb von 12 Monaten vor der initialen Studienregistrierung. • Behandlung der Angiofibrom-Läsion mit topischem Tacrolimus innerhalb von 3 Monaten vor der initialen Studienregistrierung. • Lasertherapie o. Operation (einschl. flüssige Stickstofftherapie o. Phototherapie) der Angiofibrom-Läsion innerhalb von 6 Monaten vor der initialen Studienregistrierung. <p>Studie NPC-12G-2</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder (Alter ≥ 3 Jahre) und Erwachsene zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. • Gesicherte Diagnose gemäß diagnostischen Kriterien für TSC nach Northrup und Krueger 2013a [17]. • Personen mit Angiofibromen, hypomelanotischen Maculae oder mit TSC assoziierte Plaques am Kopf (oberhalb des Nackens) zum Screening oder zu Studienbeginn. • Personen, die (oder deren Familie) wünschen das Prüfpräparat weiter anzuwenden. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen, die auf eigenen Wunsch die Phase-III-Studie abbrechen (Rücknahme des Einverständnisses). • Personen, die mehr als 25 % der Dosen der Phase-II-Studie ohne gesicherten Grund nicht erhielten (z. B. Vergessen der Anwendung des Arzneimittels). • Personen mit klinischen Befunden wie Erosionen, Ulkus und Eruption auf oder um die Angiofibrom-Läsion herum, wenn das die Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit beeinträchtigen kann. • Personen mit einer Anamnese einer Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol oder mit Allergie gegenüber Sirolimus. • Personen mit Komplikationen wie maligner Tumor, infektiöse Erkrankung, schwerwiegende Herzerkrankung, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung oder Bluterkrankung, die vom Prüfpersonal als eine Erkrankung mit Grad 2 oder schwerwiegender gemäß „Standards of Classification of Seriousness of Adverse Drug Reactions by Drugs“ eingestuft wurde. • Teilnehmende, die an einer anderen klinischen Studie (mit Ausnahme der konfirmatorischen Phase-III-Studie mit NPC-12G-1) teilgenommen haben oder ein Studienmedikament innerhalb von 6 Monaten vor der initialen Studienregistrierung angewendet haben. • Personen mit Komplikationen von Erkrankungen, die zu einer Nichteignung für die Studienteilnahme führen, bspw.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unkontrollierter Diabetes (Nüchtern-Blutglucose > 140 mg/dl oder postprandiale Blutglucose > 200 mg/dl) ○ Dyslipidämie (Cholesterin > 300 mg/dl bzw. > 7,75 mmol/l, Triglyzeride > 300 mg/dl bzw. > 3,42 mmol/l)

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patientinnen und Personen	<p>Studie NPC-12G-1 Gescreent gesamt: N = 62 Randomisiert: N = 62 Intervention (Sirolimus): N = 30 (17 Erwachsene, 13 Kinder/Jugendliche) Kontrolle (Placebo): N = 32 (18 Erwachsene, 14 Kinder/Jugendliche)</p> <p>Studie NPC-12G-2 Registriert: N = 95 (davon alle 62 Personen aus Studie NPC-12G-1 sowie 33 neu registrierte Personen) Intervention erhalten: N = 94</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studie NPC-12G-1 Studienzentren: Studienzentren in Japan Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 25.12.2015 • Letzte Person, letzte Visite: 21.10.2016 <p>Datenschnitt: 21.10.2016</p> <p>Studie NPC-12G-2 Studienzentren: 10 Studienzentren in Japan Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 03.02.2016 • Letzte Person, letzte Visite: 26.09.2018 <p>Datenschnitt: 26.09.2018</p>
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Studie NPC-12G-1 Primärer Endpunkt Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome mittels Fotografien zu Woche 12 gemäß IRC.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome mittels Fotografien gemäß IRC und Prüfpersonal. • Verbesserung in der Größe der Angiofibrome mittels Fotografien gemäß IRC und Prüfpersonal. • Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome mittels Fotografien gemäß IRC und Prüfpersonal. • Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf und der Plaques auf dem Kopf mittels Fotografien. • Anteile der Personen, die mit der Kategorie „verbessert“ oder besser bewertet wurden, für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte 1–4 (Verbesserungsrate). • Lebensqualität mittels DLQI- und CDLQI. • Sicherheit. <p>Post hoc definierter Endpunkt Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA mittels Fotografien durch IRC.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Studie NPC-12G-2</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raten der Behandlungsabbrüche wegen UE. • UE, die zum Abbruch der Behandlung führen <p>Sekundäre Endpunkte¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome mittels Fotografien gemäß IRC und Prüfpersonal. • Verbesserung in der Größe der Angiofibrome mittels Fotografien gemäß IRC und Prüfpersonal. • Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome mittels Fotografien gemäß IRC und Prüfpersonal. • Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf und der Plaques auf dem Kopf mittels Fotografien. • Anteile der Personen, die mit der Kategorie „verbessert“ oder besser bewertet wurden, für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte 1–4 (Verbesserungsrate). • Lebensqualität mittels DLQI- und CDLQI. • Personenzufriedenheit. • Sicherheit.

¹⁾ Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte zu Woche 52, die der Sicherheitsendpunkte zu Woche 104.

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IFA: Index for Facial Angiofibromas; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; TSC: Tuberöser Sklerosekomplex; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Protokolländerungen der Studie NPC-12G-1

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 09.10.2015 vorgenommen. Seit Einschluss der ersten Person in die Studie NPC-12G-1 (25.12.2015) sind folgende relevante Änderungen vorgenommen worden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie NPC-12G-1

Amendment	Wesentliche Änderungen
Protokoll-Version 1.04 04.04.2016 (Anzahl eingeschlossener Personen: k. A.)	Personen, 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.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben.

Protokolländerungen der Studie NPC-12G-2

Es wurden 8 Änderungen des Originalprotokolls vom 09.10.2015 vorgenommen. Seit Einschluss der ersten Person in die einarmige Studie NPC-12G-2 (03.02.2016) sind keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen worden.

Charakterisierung der Intervention der Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Gemäß Angaben im Protokoll waren keine Dosisreduzierungen oder -unterbrechungen vorgesehen.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Intervention	Kontrolle
<p>Sirolimus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 2 mg/g Gel (NPC-12G-Gel, 0,2 %) – transparentes Gel (siehe auch Abbildung 1). • Zweimal täglich (morgens und abends)¹⁾²⁾. • 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. • Maximale tägliche Dosis ist abhängig von Alter und BSA³⁾. • Die Behandlungsdauer umfasst 12 Wochen (erlaubte Dauer: 11–13 Wochen). • Um die Einhaltung der Obergrenze der Anwendungsmenge zu gewährleisten, wurde die notwendige Anzahl an Tuben bis zur nächsten Studienvisite verschrieben.⁴⁾ • Die Applikation eines Sonnenschutzes bzw. der Vermeidung direkter Sonneneinstrahlung waren mit Beginn der Behandlung erforderlich. • Die zusätzliche Applikation der Prüfsubstanz auf hypomelanotische Maculae und Plaques auf dem Kopf war erlaubt, wenn die altersspezifischen oberen Dosierungsgrenzwerte (aus Sicherheitsgründen⁵⁾) beachtet wurden. • Regeln zum Abbruch der Studienmedikation⁶⁾. • Wird die Applikation unabhängig von den Gründen 8 Tage oder länger nicht durchgeführt, scheidet die Person aus der Studie aus.⁷⁾ 	<p>Placebo⁸⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 2 mg/g Gel (Placebo) – transparentes Gel (keine Unterscheidung zum Wirkstoff möglich). <p><u>Studie NPC-12G-2</u> wurde ohne Kontrollarm durchgeführt.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation⁹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung von mTOR-Inhibitoren. • Verwendung von Tacrolimus-Salbe, topischen Steroiden, topischen antibakteriellen Wirkstoffen, topischen Vitamin-D3-Präparaten an der Applikationsstelle. • Anwendung von Adapalen, Benzoylperoxid, Ibuprofen piconol, Resorcin, Zinkoxid-/Salicylsäure-Salbe an der Applikationsstelle. • Chirurgische Behandlung, Laserbehandlung, Phototherapie und Flüssigstickstofftherapie an der Applikationsstelle. <p>Erlaubte Begleitmedikation Nicht spezifiziert.</p>	

¹⁾ Der Status der Applikation wurde anhand von Personentagebüchern überprüft.

²⁾ In der einarmigen Studie NPC-12G-2 wird explizit adressiert, dass die 2. Gabe vor dem Schlafengehen erfolgen sollte.

³⁾ Berechnung der BSA erfolgte zum Zeitpunkt der Screeningphase nach der Fujimoto-Methode.

⁴⁾ Für Personen, die stark vom Standardkörperbau (Körperoberfläche) für die Alterskategorie abweichen, wird die Obergrenze der Anwendungsmenge nicht nach der Alterskategorie, sondern nach der Körperoberflächenkategorie festgelegt. Darüber hinaus wird die Obergrenze für jede Person bei der 2. Visite ermittelt und das Ergebnis festgehalten.

⁵⁾ In der einarmigen Studie NPC-12G-2 wird explizit adressiert, dass das Auftreten von UE zu einer Änderung des Dosischemas führen kann. Die Entscheidung liegt ausschließlich beim Prüfpersonal und darf maximal eine Dosisreduzierung auf einmal täglich zur Folge haben (vor dem Schlafengehen).

⁶⁾ Angaben gelten ausschließlich für die Studie NPC-12G-1. In der einarmigen Studie NPC-12G-2 wurde hierzu nichts konkretisiert.

⁷⁾ Davon ausgenommen sind Unterbrechungen aufgrund der Behandlung von UE.

⁸⁾ Die beschriebenen Aspekte unter Intervention treffen auch auf die Placebo-Kontrolle zu. Auf Doppelungen wird hier verzichtet.

⁹⁾ In der einarmigen Studie NPC-12G-2 wurden keine Nicht-erlaubten Begleitmedikationen definiert.

Abkürzungen: BSA: Body Surface Area; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; UE: Unerwünschtes Ereignis.

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)	Drei 10 g-Tuben
≥ 12 Jahre	≥ 1,3 m ²	800 mg (entspricht etwa 4-5 cm)	Vier 10 g-Tuben

Abbildung 1: Dosierungsschema für die Monotherapie mit Sirolimus gemäß Fachinformation [16]

2.2.2 Studie OSD-001-001

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie OSD-001-001

Charakteris- tikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<ul style="list-style-type: none"> • Monozentrische, stratifizierte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisescalationsstudie im Parallelgruppensdesign bei Kindern und Erwachsenen mit Angiofibromen in Zusammenhang mit TSC. • Zu Beginn wurde eine Konzentration des Wirkstoffs von 0,05 % verabreicht. Nach der Bestätigung der Sicherheit wurde die Konzentration des Wirkstoffs auf 0,1 % erhöht. Bestätigte sich auch hier die Sicherheit wurde die Konzentration auf 0,2 % erhöht. • Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 2:1 stratifiziert nach Altersgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erwachsene (≥ 19 Jahre) ○ Kinder/Jugendliche (< 19 Jahre) • Studie besteht aus 3 Studienphasen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Screeningphase (bis zu 4 Wochen) ○ Behandlungsphase (12 Wochen) ○ Follow-up-Phase (4 Wochen) • Studie ist abgeschlossen (Juli 2014).
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Erwachsene (Alter ≥ 3 Jahre bis ≤ 65 Jahre) zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung • Gesicherte Diagnose gemäß diagnostischen Kriterien für TSC gemäß Leitlinie der Japanischen Dermatologischen Vereinigung. • 3 oder mehr rötliche Angiofibrom-Papeln (≥ 2 mm Durchmesser) und einem Rötungsgrad von ≥ 2 im Gesicht zum Screening. • Personen, die für eine Lasertherapie oder eine Operation nicht infragekommen oder die keine Lasertherapie oder Operation wünschen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende klinische Befunde wie Erosion oder Ulkus. • Bestehende Allergie gegen Makrolid-Antibiotika. • Anwendung von Arzneimitteln mit mTOR-Inhibition (einschl. Sirolimus, Everolimus o. Tensirolimus) innerhalb von 12 Monaten vor der initialen Studienregistrierung.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der Angiofibrom-Läsion mit topischem Tacrolimus innerhalb von 3 Monaten vor der initialen Studienregistrierung. • Lasertherapie o. Operation (einschl. flüssige Stickstofftherapie o. Phototherapie) der Angiofibrom-Läsion innerhalb von 6 Monaten vor der initialen Studienregistrierung. • Personen mit Komplikationen von Erkrankungen, die zu einer Nichteignung für die Studienteilnahme führen, wie schwerwiegende Herzerkrankung, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung oder Bluterkrankung.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Personen	Gescreent gesamt: N = 36 (alle Konzentrationen: 0,05 %; 0,1 %; 0,2 %) <u>Randomisiert (Dosiskonforme Dosierung von 0,2 %)</u> Intervention (Sirolimus, 0,2 %): N = 8 (4 Erwachsene, 4 Kinder/Jugendliche) Kontrolle (Placebo): N = 12 (6 Erwachsene, 6 Kinder/Jugendliche)
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren: 1 Studienzentrum in Japan Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 10.12.2013 • letzte Person letzte Visite 17.07.2014 Datenschnitt: 30.09.2014 ¹⁾
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Wirksamkeitsendpunkt Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß Prüfarzt ²⁾ . Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung in der Größe und in der Rötung der Angiofibrome. • Verbesserung der Plaques, der hypomelanotischen Maculae und Erythemen. • Histologische Befunde an den gemessenen Stellen. • Allgemeine Verbesserung. • Personenzufriedenheit. • Sicherheit. • Sirolimus-Blutkonzentration.

¹⁾ Angaben aus Dossier, Modul 4. In den Studienunterlagen konnten keine Angaben identifiziert werden.

²⁾ Angaben aus Dossier, Modul 4. In den Studienunterlagen liegen keine Angaben vor, durch wen die Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunkts erfolgen sollte.

Abkürzungen: mTOR: mammalian Target of Rapamycin; TSC: Tuberöser Sklerosekomplex.

Protokolländerungen

Es wurden 3 Änderungen des Originalprotokolls vom 02.10.2013 vorgenommen. Seit Einschluss der ersten Person in die Studie OSD-001-001 (10.12.2013) sind keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen worden.

Charakterisierung der Intervention

Da die Dosierung von 0,2 % (entspricht 2 mg) gemäß Zulassung bzw. Fachinformation das entsprechende Dosisschema von Sirolimus umfasst [19], wird auch nur diese in Tabelle 6 beschrieben.

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie OSD-001-001

Intervention	Kontrolle
<p>Sirolimus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 2 mg/g Gel (NPC-12G-Gel, 0,2 %) – transparentes Gel. • Zweimal täglich (morgens und abends)¹⁾. • 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. • Maximale tägliche Dosis: 375 mg. • Die Behandlungsdauer umfasst 12 Wochen. • Vermeidung direkter Sonneneinstrahlung waren mit Beginn der Behandlung erforderlich. • Anwendung: Alle Läsionen aufgrund von TSC (Angiofibrome, Plaques, Erytheme, weiße Makula). • Das Studienmedikament sollte auf das gesamte betroffene Hautareal aufgetragen werden, einschl. der 3 zu untersuchenden Tumore, um die Tumorgöße zu überwachen. Das Studienmedikament befindet sich in einem pumpenförmigen Behälter. 	<p>Placebo</p> <p>Dosierung: 2 mg/g Gel (Placebo) – transparentes Gel (keine Unterscheidung zum Wirkstoff möglich).</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von Tacrolimus an der Applikationsstelle. • Laser- und chirurgische Behandlung an der Applikationsstelle. • Verabreichung von mTOR-Inhibitoren. • Anwendung von steroidalen oder antibakteriellen Mitteln. • Anwendung von Vitamin-D3-Präparaten. • Phototherapie an der Applikationsstelle. • Verabreichung oder Injektion von Cyclosporin oder makrolidartigen Antibiotika. <p>Erlaubte Begleitmedikation Nicht spezifiziert.</p>	

¹⁾ Der Status der Applikation wurde anhand von Personentagebüchern überprüft.

Abkürzungen: mTOR: mammalian Target of Rapamycin; TSC: Tuberöser Sklerosekomplex.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2 und Tabelle 5) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patienten- bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 7 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Endpunktbewertung in den Studien NPC-12G-1, NPC-12G-2 und OSD-001-001

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		NPC-12G-1 / NPC-12G-2	OSD-001-001	
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja	Ja
Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome	Morbidität	Ja ²⁾³⁾	Ja ²⁾	Nein ⁴⁾
Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA		Ja ⁵⁾	-	Ergänzend
Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf		Ja	-	Nein
Verbesserung der Plaques auf dem Kopf		Ja	-	Nein
DLQI und CDLQI	Lebensqualität	Nein	-	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Todesfälle wurden nicht als eigenständiger Endpunkt, sondern unter den Sicherheitsendpunkten erfasst.

²⁾ Primärer Endpunkt in den Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001.

³⁾ Sekundärer Endpunkt in der Studie NPC-12G-2.

⁴⁾ Der primäre Endpunkt für die Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 wird im Anhang dargestellt (nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2).

⁵⁾ Endpunkt wurde in der Studie NPC-12G-2 nicht erhoben.

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IFA: Index for Facial Angiofibromas; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl an Todesfällen wurde im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer in allen drei Studien erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“ ist nachvollziehbar. Die Zulassung von Sirolimus umfasst die Behandlungfazialer Angiofibrome, die ein Hauptsymptom des tuberösen Sklerosekomplex (TSC) ohne tödlichen Verlauf darstellen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als Personenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome

Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wird in den Studien NPC-12G-1, NPC-12G-2 und OSD-001-001 aufgrund von Limitationen in der Operationalisierung und fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der primäre Endpunkt der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome wurde in der Studie NPC-12G-1 zu Woche 12 und in der Studie NPC-12G-2 zu Woche 52 bewertet. Der kombinierte Endpunkt besteht aus den Einzelkomponenten

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

Die Beurteilung der Verbesserung der Angiofibrome erfolgt in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 auf der Basis von Fotografien. Die Fotografien jeder Läsion, d. h. Angiofibrom, hypomelanotisches Maculae und Plaque am Kopf, werden zusammen mit einer Farbskala (Casmatch®) mit einem Maßstabsbalken zu den geplanten Studienvisiten erfasst (siehe Abbildung 2). Nach Möglichkeit sollen zu den jeweiligen Studienvisiten die Fotografien von der gleichen Person aufgenommen werden. Die Kamera als auch die Schulung im Umgang werden durch den Sponsor gestellt.






Level	Status of Reddishness	Pantone® Color Sample ^{Remark}
1	As dark as or paler than Pantone® 489C	
2	As dark as or paler than Pantone® 486C	
3	As dark as or paler than Pantone® 7416C	
4	As dark as or paler than Pantone® 485C	
5	As dark as or paler than Pantone® 704C	
6	Darker than Pantone® 704C	-

Abbildung 2: Farbabstufungen auf der Pantone-Farbskala [16]

Die Bewertung der Fotografien erfolgt in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC). Die Mitglieder des IRC bestehen aus Dermatologen, die hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet und nicht am Behandlungs- bzw. Durchführungsprozess der Studien beteiligt waren. Die Bewertung der Verbesserung in der **Größe der Angiofibrome** und der **Rötung der Angiofibrome** erfolgt durch das IRC (siehe Tabelle 8). Es wurden nur die Hautstellen bewertet, auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde.

Tabelle 8: Kriterien zur Beurteilung der Größe und Rötungfazialer Angiofibrome in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 [9,16]

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien ¹⁾
Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome		
3	Deutlich verbessert	Vollständige Reduzierung, Abflachung oder Verschwinden von Tumoren. Starke Abnahme in der Intensität der Rötung. <i>oder</i> Beinahe vollständige Veränderung in der Rötung auf das Niveau nicht-befallener Regionen.
2	Verbessert	Beinahe vollständige Reduzierung oder Abflachung und beinahe vollständige Abnahme in der Intensität der Rötung von Tumoren. <i>oder</i> Partielles Verschwinden und partielle starke Abnahme in der Intensität der Rötung von Tumoren.
1	Leicht verbessert	Partielle Reduzierung oder Abflachung und partielle Abnahme in der Intensität der Rötung von Tumoren. <i>oder</i> Partielle leichte Abnahme in der Intensität der Rötung von Tumoren.
0	Unverändert	Keine eindeutige Veränderung in Größe oder Rötung von Tumoren.
-1	Leicht exazerbiert	Partielle Vergrößerung oder Neubildung und partielle Zunahme in der Intensität der Rötung von Tumoren. <i>oder</i> Leichte Zunahme in der Intensität der Rötung.
-2	Exazerbiert	Beinahe vollständige Vergrößerung oder Neubildung von Tumoren. <i>oder</i> Partielle bedeutsame Vergrößerung und partielle starke Zunahme in der Intensität der Rötung von Tumoren. <i>oder</i> Noch schwere Exazerbationen.
Verbesserung in der Größe der Angiofibrome		
3	Deutlich verbessert	Vollständige Reduzierung, Abflachung oder Verschwinden von Tumoren.
2	Verbessert	Beinahe vollständige Reduzierung oder Abflachung von Tumoren. <i>oder</i> Partielles Verschwinden von Tumoren.
1	Leicht verbessert	Partielle Reduzierung oder Abflachung von Tumoren.
0	Unverändert	Keine definitive Veränderung in der Größe von Tumoren.
-1	Leicht exazerbiert	Partielle Vergrößerung oder Neubildung von Tumoren.
-2	Exazerbiert	Beinahe vollständige Vergrößerung oder Neubildung von Tumoren. <i>oder</i> Partielle bedeutsame Vergrößerung. <i>oder</i> Noch schwere Exazerbationen.

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien ¹⁾
Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome		
3	Deutlich verbessert	Starke Abnahme in der Intensität der Rötung. <i>oder</i> Beinahe vollständige Veränderung in der Rötung auf das Niveau nichtbefallener Regionen.
2	Verbessert	Beinahe vollständige Abnahme in der Intensität der Rötung von Tumoren. <i>oder</i> Partielle starke Abnahme in der Intensität der Rötung von Tumoren.
1	Leicht verbessert	Partielle Abnahme in der Intensität der Rötung von Tumoren. <i>oder</i> Partielle leichte Abnahme in der Intensität der Rötung von Tumoren.
0	Unverändert	Keine definitive Veränderung in der Rötung von Tumoren.
-1	Leicht exazerbiert	Partielle Zunahme in der Intensität der Rötung von Tumoren. <i>oder</i> Beinahe vollständige leichte Zunahme in der Intensität der Rötung.
-2	Exazerbiert	Beinahe vollständige Zunahme in der Intensität der Rötung. Partielle starke Zunahme in der Intensität der Rötung. <i>oder</i> Noch schwere Exazerbationen.

¹⁾ Erläuterung der Begrifflichkeiten

- Vollständig: 75 % oder mehr 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 Rötung: Veränderung von ≥ 3 Stufen in der Rötung gemäß Pantone-Farbskala (siehe Abbildung 2).
- Abnahme/Zunahme in der Intensität der Rötung: Veränderung von ≥ 2 Stufen in der Rötung gemäß Pantone-Farbskala (siehe Abbildung 2).
- Leichte Abnahme/Zunahme in der Intensität der Rötung: Veränderung von ≥ 1 Stufe in der Rötung gemäß Pantone-Farbskala (siehe Abbildung 2).

Im Dossier, Modul 4, wird vom pU post hoc festgelegt, dass eine Verbesserung gegenüber Studienbeginn definiert ist als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).

In der Studie OSD-001-001 wurde die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 durch das Prüfpersonal bewertet. Dass die Bewertung mittels Prüfpersonal erfolgen sollte, wird ausschließlich im Dossier, Modul 4, berichtet. Der Endpunkt umfasst die gleichen Einzelkomponenten wie in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2. Allerdings erfolgt die Beurteilung ausschließlich auf Basis der 3 größten Tumoren an voneinander entfernten Stellen aus isolierten Papeln mit einem Längsdurchmesser von mindestens 2 mm. Die Bewertung der Verbesserung in der **Größe der Angiofibrome** und der **Rötung der Angiofibrome** erfolgt durch das Prüfpersonal nach festgelegten Kriterien. Ein Score für die **kombinierte Verbesserung der Angiofibrome** wird durch das Aufaddieren beider Einzelkomponenten gebildet. Positive Werte stehen für eine Verbesserung der Angiofibrome. Gemäß den Angaben im Dossier, Modul 4, kann ein maximaler Wert für die die Verbesserung von 4 (deutlich verbessert in Größe und Rötung) sowie ein Minimalwert von -2 (exazerbiert in Größe und Rötung) anhand der in den Studienunterlagen präspezifizierten Kriterien erreicht werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Kriterien zur Beurteilung der Größe und Rötungfazialer Angiofibrome in der Studie OSD-001-001 [4]

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien
Verbesserung in der Größe der Angiofibrome¹⁾		
2	Deutlich verbessert	Reduzierung von ≥ 80 % des Volumens aller Tumoren
1	Moderat verbessert	Reduzierung von ≥ 50 % bis ≤ 80 % des Volumens aller Tumoren
0,5	Leicht verbessert	Reduzierung von ≥ 20 % bis ≤ 50 % des Volumens aller Tumoren
0	Unverändert	Veränderung von ≤ 20 % des Volumens aller Tumoren
-1	Exazerbiert	Vergrößerung um ≥ 20 % des Volumens aller Tumoren
Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome²⁾		
2	Deutlich verbessert	Veränderung im Punktwert von ≥ 9
1	Moderat verbessert	Veränderung im Punktwert von 6 bis 8
0,5	Leicht verbessert	Veränderung im Punktwert von 3 bis 5
0	Unverändert	Veränderung im Punktwert von -2 bis 2
-1	Exazerbiert	Veränderung im Punktwert von -12 bis -3

¹⁾ Die Bewertung der Verbesserung in der Größe der Angiofibrome basiert auf dem Tumolvolumen. Folgende Formeln werden zugrunde gelegt:

- 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 (%) = $(1 - \text{Summe des Produkts des Tumolvolumen zu Woche 12} / \text{Summe des Produkts des Tumolvolumen zum Studienbeginn}) \times 100$

²⁾ Die Bewertung der Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome basiert auf Punktwerten, die den Farb-Abstufungen auf der Pantone-Farbskala zugeordnet sind (siehe Abbildung 2).

Im Dossier, Modul 4, wird vom pU post hoc festgelegt, dass die Verbesserung zu Woche 12 gegenüber Studienbeginn definiert ist als das Erreichen eines Scores von 1,5 (verbessert) oder höher.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 nicht vollumfänglich nachvollziehbar. Die Beurteilung bzw. Bewertung der Größe und Rötungfazialer Angiofibrome erfolgt anhand festgelegter Kriterien (siehe Tabelle 8). Jedoch finden sich keine Angaben zur Validierung dieser Kriterien sowie der zugeordneten Kategorien und Scores, und es ist unklar, ob eine objektive Beurteilung durch das IRC und somit eine präzise Quantifizierung der Größe und Rötung der Angiofibrome über den Zeitverlauf möglich ist. Angaben, wie viele Personen aus dem IRC bei der Begutachtung der Fotografien beteiligt waren, fehlen. Somit ist auch unklar, wie mit möglichen widersprüchlichen Bewertungen im Sinne einer Konsensfindung umgegangen wurde. Die Bewertung der Angiofibrome erfolgte auf Basis von Fotografien, die möglichst durch eine vorab geschulte Person je Studienzentrum aufgenommen wurden. Von besonderer Relevanz erscheint hier der exakte und immer gleiche Abstand zur betroffenen Hautfläche. Genaue Angaben zur Schulung (Abstand zu den Läsionen, Licht) wurden nicht identifiziert. Von einer standardisierten Aufnahme der Fotografien und Homogenität zwischen den Studienzentren ist aufgrund der Schulung dennoch auszugehen. Trotzdem erscheint eine variable Interpretation der Rötung aufgrund von subjektiver visueller Wahrnehmung sowie unterschiedlichen Farbeinstellungen des Monitors möglich. Insgesamt bestehen Unsicherheiten, ob alle Aspekte der Beurteilung einer Verbesserung oder Verschlechterung der Angiofibrome (z. B. Abflachung) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können.

Auch in der Studie OSD-001-001 ist die Operationalisierung des Endpunkts nicht vollumfänglich nachvollziehbar. Die Bewertung der Größe und Rötungfazialer Angiofibrome erfolgt ebenfalls

anhand festgelegter Kriterien (siehe Tabelle 9). Auch hierzu finden sich keine Angaben zur Validierung dieser Kriterien sowie der zugeordneten Kategorien und Scores. Die Kriterien unterscheiden sich jedoch zu den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2. In Studie OSD-001-001 wurden Berechnungen für das Scoring der Größe der Tumore festgelegt, was eine deutlich präzisere Quantifizierung der Angiofibrome über den Zeitverlauf ermöglichen soll. Einschränkend sei erwähnt, dass sich diese Bewertung nur auf Basis der 3 größten Tumoren aus isolierten Papeln mit einem Längsdurchmesser von mindestens 2 mm bezieht. Eine ganzheitliche Betrachtung des Ausmaßes der betroffenen Hautläsionen erfolgt hierbei nicht. Hinzu kommt, dass die zu vergebenen Punktwerte, z. B. -12 bis -3 (Exazerbiert), für die Beurteilung der Rötung als Score (siehe Tabelle 9) rechnerisch nicht nachvollziehbar sind. Die Bewertung dieser 3 größten Tumore erfolgt in der Studie OSD-001-001 durch das Prüfpersonal. Ob weitere Personen an der Beurteilung der Fotografien beteiligt waren und wie mit widersprüchlichen Bewertungen umgegangen wurde, ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Patientenrelevanz

Faziale Angiofibrome gehören zu einem der Hauptmerkmale der tuberösen Sklerose. Sie treten bei der Mehrheit der Betroffenen ab dem Kindesalter auf und wachsen bis ins Erwachsenenalter. Sie zählen zu den benignen Hauttumoren im Gesicht und können hauptsächlich einen Einfluss auf die Psyche der Betroffenen haben, da sie kosmetisch störend sind und zur Entstellung beitragen. Vorwiegend bei Männern können auch wiederkehrende Blutungen durch Rasieren, Hautirritationen und Infektionen entstehen oder es können sich Narben bilden. Generell ist jedoch von einer überwiegend kosmetischen Relevanz der Angiofibrome auszugehen. Bei dem Endpunkt „Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus 2 Einzelkomponenten, welche die Größe und die Rötung der Angiofibrome erfassen. Die Erhebung des Endpunkts erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich auf Basis bildgebender Verfahren mittels Fotografien. Aus diesem Grund werden der kombinierte Endpunkt sowie die Einzelkomponenten als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft, jedoch aus Transparenzgründen für die Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 im Anhang dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA

Der Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ wird aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, jedoch aufgrund der klinischen Symptomatik ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der post hoc ausgewertete Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ ist in der Studie NPC-12G-1 definiert als eine Bewertung der Angiofibrome mittels „Index for Facial Angiofibromas“ (IFA). Die Begutachtung wird retrospektiv auf Basis von Fotografien (jeweils 3 pro Visite), die für den primären Endpunkt erstellt wurden, durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IEC) durchgeführt. Die Bewertung der Mitglieder (n = 3) erfolgte unabhängig voneinander und gegenüber der Therapie verblindet sowie ausschließlich für die Visiten zu Baseline und zu Woche 12 (randomisierte Zuteilung). Abschließend wurde ein IFA-Gesamtwert als Mittelwert der einzelnen IEC-Bewertungen erzeugt. Der IFA wurde entwickelt, um geringfügige Veränderungen und die Verbesserung von Gesichts-Angiofibromen in einem numerischen Wert zu erfassen. Beurteilt werden die Größe, die Rötung und das Ausmaß von Angiofibromen mit einem 20-Punkte-Scoring-System verteilt auf 8 Items. Der Gesamtwert ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 20

Punkte betragen, wobei höhere Werte auf eine schwere Krankheitslast hinweisen. Es wurden nur die Hautstellen bewertet, auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde.

Eine Verbesserung ist definiert als jegliche Verbesserung des IFA-Gesamtscores zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline. Alle Auswertungen zu diesem Endpunkt erfolgten post hoc nach dem finalen Datenschnitt.

Tabelle 10: IFA-Scoring-System [6]

IFA-Scoring-System Item	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Gesamt-score
Erytheme	keine	hellrot	deutlich rot	-	max. 2
Rötung der Angiofibrome	keine	hellrot	deutlich rot	-	max. 2
Ausmaß der roten Angiofibrome aller betroffenen Areale	keine	sporadisch	< 50 %	> 50 %	max. 3
Durchmesser des größten Angiofibrom	keine	< 3 mm	3–10 mm	> 10 mm	max. 3
Gesichtsfurche betroffen	nein	ja	-	-	max. 1
Nase	keine	< 50 %	> 50 %	Cluster	max. 3
Wangen	keine	< 50 %	> 50 %	Cluster	max. 3
Kinn	keine	< 50 %	> 50 %	Cluster	max. 3
					max. 20

Abkürzungen: IFA: Index for Facial Angiofibromas;

In den Studien NPC-12G-2 und OSD-001-001 wurde der Endpunkt nicht erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist in der Studie NPC-12G-1 weitgehend nachvollziehbar. Der Endpunkt wurde nach dem finalen Datenschnitt post hoc definiert und ausgewertet. Die Grundlage der Bewertung bilden die Fotografien, die für die Bewertung des primären Endpunkts erstellt wurden. Diese Fotografien sollten möglichst durch eine vorab geschulte Person je Studienzentrum aufgenommen werden. Von besonderer Relevanz erscheint hier der exakte und immer gleiche Abstand zur betroffenen Hautfläche. Genaue Angaben zur Schulung (Abstand zu den Läsionen, Licht) wurden nicht identifiziert, von einer standardisierten Aufnahme der Fotografien und Einheitlichkeit zwischen den Studienzentren ist aufgrund der Schulung dennoch auszugehen.

Patientenrelevanz

Faziale Angiofibrome gehören zu einem der Hauptmerkmale der tuberösen Sklerose. Sie treten bei der Mehrheit der Betroffenen ab dem Kindesalter auf und wachsen bis ins Erwachsenenalter. Sie zählen zu den benignen Hauttumoren im Gesicht und haben hauptsächlich einen Einfluss auf die Psyche der Betroffenen, da sie kosmetisch störend sind und zur Entstellung beitragen. Darüber hinaus können insbesondere bei Männern wiederkehrende Blutungen durch Rasieren, Hautirritationen und Infektionen entstehen oder es können sich Narben bilden. Mit dem IFA wird das Ausmaß der Angiofibrome in ihrem Anteil, Rötung, Größe und betroffene Gesichtsbereiche bewertet. Es erfolgt jedoch keine Erhebung im Sinne einer patientenrelevanten spürbaren Symptomatik, wie bspw. Schmerzen. Da es sich bei den fazialen Angiofibromen um ein Hauptkrankheitsmerkmal handelt, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Validität

Der IFA wurde entwickelt, um bereits geringfügige Veränderungen und Verbesserungen im Rahmen einer Therapie zu bewerten. Für die Bewertung mittels IFA gibt es ein Online-Manual, welches die Bewertungskriterien und verschiedenste Ausprägungen (Anteil, Größe, Rötung) der Angiofibrome und Erytheme darlegt und wie sie bei unterschiedlichen Ethnien aussehen.¹ Zur Instrumentenentwicklung liegen keine Informationen vor. Das Instrument weist eine gute interne Konsistenz auf, die sich durch eine hohe Intrarater- und Interrater-Reliabilität zeigte, wobei diese Untersuchung nicht in einer externen Validierungsstudie, sondern im Rahmen der pivotalen Studie NPC-12G-1 anhand der Studienpopulation erfolgte. Nach Angaben der Autoren zeige sich eine sichtbare Verbesserung durch eine Verringerung des IFA-Scores um ≥ 2 Punkte [6]. Aufgrund fehlender Angaben zur Entwicklung des Instruments können mögliche Boden-/Deckeneffekte nicht beurteilt werden. Untersuchungen zur Änderungssensitivität des Indexes und zur Konstruktvalidität liegen ebenfalls nicht vor.

Darüber hinaus weisen die Autoren auf verschiedene Einschränkungen des Scores hin. Dazu zählen die variable Interpretation der Rötung aufgrund von subjektiver visueller Wahrnehmung sowie unterschiedlichen Farbeinstellungen des Monitors und die ungleiche Verteilung der Scores (Erythem und Rötung sowie Ausmaß der roten fazialen Angiofibrome – 7 Punkte; Bewertung und Größe des Ausmaßes aller Angiofibrome – 13 Punkte) [6]. Insgesamt ist der IFA-Score mit Unsicherheiten behaftet, da eine Validierung innerhalb der pivotalen Studie erfolgte. Weitere Validierungsstudien wurden nicht identifiziert. Die vom pU definierte Verbesserung als jegliche Verbesserung der Angiofibrome entspricht nicht einer Response im Sinne einer Veränderung um 15 % der Skalenspannweite und wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Aus der nicht untersuchten Änderungssensitivität ergibt sich hierbei eine zusätzliche Unsicherheit.

Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf

Der Endpunkt „Verbesserung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt wurde in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 erfasst. Die Bewertung der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf erfolgte mittels Fotografien und durch ein IRC oder das Prüfpersonal. Eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erfolgte durch eine Prüfung des Farbtons und der Fläche der Läsion auf der Grundlage eines Vergleichs des Farbtons zwischen der Läsion und einer normalen Hautfläche in der Nähe der Läsion (siehe Tabelle 11). Es wurden nur die Hautstellen bewertet auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde.

Eine Verbesserung ist definiert als das Erreichen eines Werts von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert) gegenüber Baseline.

¹ IFA Online Teaching Tool: <https://view.genial.ly/627bc4c22bc29b0011e71a19>

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

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien
3	Deutlich verbessert	Eine Veränderung des Farbtons, die im Wesentlichen dem Niveau der Haut einer normalen Hautstelle entspricht (schwer von einer normalen Hautstelle zu unterscheiden). Eine Abnahme der Größe um etwa 75 % oder mehr.
2	Verbessert	Eine Veränderung des Farbtons gegenüber dem Farbton der Haut an einer normalen Hautstelle (unterscheidbar von einer normalen Hautstelle). Eine Abnahme der Größe um etwa 50 % bis 75 %.
1	Leicht verbessert	Eine leichte Veränderung des Farbtons gegenüber dem Farbton der Haut an einer normalen Hautstelle. Eine Abnahme der Größe um etwa 25 % bis 50 %.
0	Unverändert	Keine eindeutige Veränderung des Farbtons oder der Größe.
-1	Leicht exazerbiert	Der Unterschied im Farbton zur Haut an einer normalen Hautstelle ist etwas deutlicher ausgeprägt. Eine Zunahme der Größe um etwa 25 % bis 50 %.
-2	Exazerbiert	Der Unterschied im Farbton zur Haut an einer normalen Hautstelle ist deutlicher. Eine Zunahme der Größe um etwa 50 % oder mehr.

In Studie OSD-001-001 wurde der Endpunkt nicht erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 weitgehend nachvollziehbar. Die zur Bewertung verwendeten Fotografien sollten möglichst durch eine vorab geschulte Person je Studienzentrum aufgenommen werden. Von besonderer Relevanz erscheint hier der exakte und immer gleiche Abstand zur betroffenen Hautfläche. Genaue Angaben zur Schulung (Abstand zu den Läsionen, Licht) wurden nicht identifiziert, von einer standardisierten Aufnahme der Fotografien und Einheitlichkeit zwischen den Studienzentren ist aufgrund der Schulung dennoch auszugehen. Trotzdem erscheint eine variable Interpretation der Rötung aufgrund von subjektiver visueller Wahrnehmung sowie unterschiedlichen Farbeinstellungen des Monitors möglich.

Darüber hinaus finden sich keine Angaben zur Validierung der Kriterien sowie der zugeordneten Kategorien und Scores, und es ist unklar, ob eine objektive Beurteilung durch das IRC der hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf über den Zeitverlauf möglich ist. Zudem fehlen Angaben, wie viele Personen aus dem IRC oder dem Prüfpersonal bei der Begutachtung der Fotografien beteiligt waren. Somit ist auch unklar, wie mit möglichen widersprüchlichen Bewertungen im Sinne einer Konsensfindung umgegangen wurde.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich auf Basis bildgebender Verfahren. Die hypomelanotischen Maculae auf dem Kopf zählen zu den gutartigen Hautveränderungen und stellen primär einen kosmetischen Störfaktor und somit einen Einfluss auf die Psyche der Betroffenen dar. Zudem ist die Zulassung für Sirolimus gemäß Fachinformation eingeschränkt auf die Behandlungfazialer Angiofibrome, nicht jedoch hypomelanotischer Maculae. In der vorliegenden Operationalisierung wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Die Validität des Endpunkts wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht bewertet.

Verbesserung der Plaques auf dem Kopf

Der Endpunkt „Verbesserung der Plaques auf dem Kopf“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt wurde in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 erfasst. Die Bewertung der Veränderung der Plaques auf dem Kopf (oberhalb des Halses) erfolgte mittels Fotografien und durch ein IRC oder dem Prüfpersonal. Eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert wurde nur für die Läsionen bewertet, auf denen das Prüfpräparat angewendet wurde (siehe Tabelle 12).

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

Score	Grad der Verbesserung	Kriterien
3	Deutlich verbessert	Eine Abnahme der Größe um etwa 75 % oder mehr.
2	Verbessert	Eine Abnahme der Größe um etwa 50 % bis 75 %.
1	Leicht verbessert	Eine Abnahme der Größe um etwa 25 % bis 50 %.
0	Unverändert	Keine eindeutige Veränderung der Größe.
-1	Leicht exazerbiert	Eine Zunahme der Größe um etwa 25% bis 50 %.
-2	Exazerbiert	Eine Zunahme der Größe um etwa 50 % oder mehr.

In Studie OSD-001-001 wurde der Endpunkt nicht erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 weitgehend nachvollziehbar. Die zur Bewertung verwendeten Fotografien sollten möglichst durch eine vorab geschulte Person je Studienzentrum aufgenommen werden. Von besonderer Relevanz erscheint hier der exakte und immer gleiche Abstand zur betroffenen Hautfläche. Genaue Angaben zur Schulung (Abstand zu den Läsionen, Licht) wurden nicht identifiziert, von einer standardisierten Aufnahme der Fotografien und Einheitlichkeit zwischen den Studienzentren ist aufgrund der Schulung dennoch auszugehen. Trotzdem erscheint eine variable Interpretation der Rötung aufgrund von subjektiver visueller Wahrnehmung sowie unterschiedlichen Farbeinstellungen des Monitors möglich.

Darüber hinaus finden sich keine Angaben zur Validierung der Kriterien sowie der zugeordneten Kategorien und Scores, und es ist unklar, ob eine objektive Beurteilung durch das IRC der Plaques auf dem Kopf über den Zeitverlauf möglich ist. Zudem fehlen Angaben, wie viele Personen aus dem IRC oder dem Prüfpersonal bei der Begutachtung der Fotografien beteiligt waren. Somit ist auch unklar, wie mit möglichen widersprüchlichen Bewertungen im Sinne einer Konsensfindung umgegangen wurde.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich auf Basis bildgebender Verfahren. Plaques auf dem Kopf zählen zu den gutartigen Hautveränderungen und stellen primär einen kosmetischen Störfaktor und somit einen Einfluss auf die Psyche der Betroffenen dar. Zudem ist die Zulassung für Sirolimus gemäß Fachinformation eingeschränkt auf die Behandlungfazialer Angiofibrome, nicht jedoch für die Behandlung von Plaques auf dem Kopf. In der vorliegenden Operationalisierung wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

DLQI

Die Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität mittels „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der DLQI wurde in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 erfasst. Der DLQI umfasst 10 Fragen, die sich auf Beeinträchtigungen der Lebensqualität der befragten Personen (≥ 16 Jahre) in den vergangenen 7 Tagen beziehen und von den Personen selbst beantwortet werden. Die Fragen werden den folgenden 6 Subskalen zugeordnet: „Symptome und Gefühle“, „Tägliche Aktivitäten“, „Freizeit“, „Arbeit/Schule“, „Persönliche Beziehungen“ und „Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag“ (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: DLQI-Fragebogen [15]

Subskala	Score	Frage
Symptome und Gefühle	0–6	1. In der vergangenen Woche: Wie sehr hat Ihre Haut gejuckt, gebrannt, war wund oder verletzt? 2. In der vergangenen Woche, Wie sehr waren Sie aufgrund der Hauterkrankung gehemmt oder verlegen?
Tägliche Aktivitäten	0–6	3. In der vergangenen Woche: Wie sehr waren Sie aufgrund der Hauterkrankung beim Einkaufen oder der Haus- und Gartenarbeit beeinträchtigt? 4. In der vergangenen Woche: Wie sehr hat die Hauterkrankung die Wahl Ihrer Kleidung beeinflusst?
Freizeit	0–6	5. In der vergangenen Woche: Wie sehr hat die Hauterkrankung Ihre Freizeitgestaltung oder sozialen Aktivitäten beeinflusst? 6. In der vergangenen Woche: Wie sehr wurde es Ihnen durch die Hauterkrankung erschwert Sport zu treiben?
Arbeit/Schule	0–3	7. In der vergangenen Woche: Konnten Sie aufgrund der Hauterkrankung in der letzten Woche nicht arbeiten, studieren oder zur Schule gehen? Wenn nein: Wie sehr war die Hauterkrankung ein Problem beim Arbeiten oder Studieren?
Persönliche Beziehungen	0–6	8. In der vergangenen Woche: Wie sehr hat die Hauterkrankung Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht? 9. In der vergangenen Woche: Wie sehr hat die Hauterkrankung Ihr Sexualleben beeinträchtigt?
Behandlung	0–3	10. In der vergangenen Woche: Wie sehr fühlten Sie sich durch die Behandlung Ihrer Haut beeinträchtigt, z. B. durch Verunreinigung der Wohnung oder Zeitverlust?

Abkürzungen: DLQI: Dermatology Life Quality Index.

Die 10 Items werden auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet (0: gar nicht; 1: etwas; 2: stark; 3: sehr stark). Der DLQI-Gesamtscore berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte und kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein höherer Wert einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität entspricht [1,61,8].

In der Studie OSD-001-001 wurde der Endpunkt nicht erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung, dass das eingeschlossene Patientenkollektiv in beiden Studien durch einen hohen Anteil an Personen mit einer intellektuellen Beeinträchtigung konfrontiert ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht alle Personen die Fragebögen vollständig verstehen und/oder ihre wahrgenommene Lebensqualität ausdrücken können. Darüber hinaus sind Fragen, die sich auf berufliche oder schulische Aktivitäten, Sport oder soziale Aktivitäten beziehen, für einige Personen, die in ihren Aktivitäten des täglichen Lebens z. B. durch Epilepsie eingeschränkt waren, nicht vollständig anwendbar. Der pU zieht den Endpunkt nicht für das Dossier heran.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Die Validität des Instruments wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

CDLQI

Die Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität mittels „Children's Dermatology Life Quality Index“ (CDLQI) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der CDLQI wurden in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 erfasst. Der CDLQI umfasst 10 Fragen, die sich auf Beeinträchtigungen der Lebensqualität der befragten Personen (< 16 Jahren) in den vergangenen 7 Tagen beziehen und von den Personen selbst beantwortet werden. Folgende Items/Fragen werden adressiert (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: CDLQI-Fragebogen [15]

Subskala	Score	Frage
Symptome und Gefühle	0–6	1. In der vergangenen Woche: Wie juckend, kratzend oder schmerzhaft war deine Haut? 2. In der vergangenen Woche: Wie beschämt, verärgert oder traurig warst du auf Grund deiner Haut?
Freizeit	0–9	3. In der vergangenen Woche: Wie oft hast du dich umgezogen und spezielle Kleidung auf Grund deiner Haut angezogen? 4. In der vergangenen Woche: Wie sehr hat dich deine Haut in der Freizeit beim Spielen oder bei deinen Hobbies gestört? 5. In der vergangenen Woche: Wie oft hast du das Schwimmen oder Sporttreiben vermieden, auf Grund deiner Haut?
Schule/ Ferien	0–3	6. In der vergangenen Woche: Wie sehr hat deine Haut dich bei der Arbeit in der Schule gestört. In der letzten Woche, wenn Ferien waren: Wie oft hat dich deine Haut bei deinem Vergnügen in den Ferien gestört?

Subskala	Score	Frage
Persönliche Beziehungen	0–6	7. In der vergangenen Woche: Wie oft hat deine Haut deine Freundschaften beeinflusst? 8. In der vergangenen Woche: Wie oft hattest du Schwierigkeiten mit anderen Personen (hänseln, mobben, Fragestellen, dich vermeiden), wegen deiner Haut?
Schlafen	0–3	9. In der vergangenen Woche: Wie sehr haben dich deine Hautprobleme beim Schlafen gestört?
Behandlung	0–3	10. In der vergangenen Woche: Wie oft hattest du Probleme auf Grund der Behandlung deiner Hautprobleme?

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index.

Die Items werden auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet (0: gar nicht; 1: etwas; 2: stark; 3: sehr stark). Der CDLQI-Gesamtscore berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte und kann Werte von 0 bis 30 annehmen, wobei ein höherer Wert einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität entspricht [1,8].

In der Studie OSD-001-001 wurde der Endpunkt nicht erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung, dass das eingeschlossene Patientenkollektiv in beiden Studien durch einen hohen Anteil an Personen mit einer intellektuellen Beeinträchtigung konfrontiert ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht alle Personen die Fragebögen vollständig verstehen und/oder ihre wahrgenommene Lebensqualität ausdrücken können. Darüber hinaus sind Fragen, die sich auf berufliche oder schulische Aktivitäten, Sport oder soziale Aktivitäten beziehen, für einige Personen, die in ihren Aktivitäten des täglichen Lebens z. B. durch Epilepsie eingeschränkt waren, nicht vollständig anwendbar. Der pU zieht den Endpunkt nicht für das Dossier heran.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Die Validität des Instruments wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in allen drei Studien erfasst.

Ein UE kann jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit sein, welche/s zeitlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht oder nicht.

UE wurden in der Studie NPC-12G-1 gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0, in der einarmigen Studie NPC-12G-2 in der Version 20.1 und in der Studie OSD-001-001 in der Version 17.0 kodiert. Die Beurteilung der Schwere (mild, moderat, schwere) ist folgendermaßen operationalisiert:

- Mild: Symptome sind mild und können leicht toleriert werden.
- Moderat: Die Symptome verursachen Beschwerden, die die Aktivitäten des täglichen Lebens behindern und eine Behandlung erfordern.
- Schwer: Die Symptome verursachen eine starke Beeinträchtigung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das mindestens eines der folgenden schwerwiegenden Kriterien erfüllt:

1. Tödlich war,
2. lebensbedrohlich war,
3. zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte,
4. zu einer Behinderung/Invalidität führte,
5. zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte oder
6. eine angeborene Anomalie oder Erkrankungen in späteren Generationen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Folgende UE von besonderem Interesse (AESI) wurden in den Studienunterlagen ausschließlich für die Studie NPC-12G-1 präspezifiziert:

- UE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führen.
- Symptome einer Hautreizung (wie z. B. Erythem, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme).

Für die Studie NPC-12G-2 wurden ausschließlich Symptomen einer Hautirritation (wie z. B. Erythem, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme etc.) präspezifiziert.

Für die Studie OSD-001-001 wurden ausschließlich Symptome einer Hautirritation (Dermatitis akneiform, trockene Haut, Irritation und Xeroderma) präspezifiziert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen in der vorliegenden Indikation der facialen Angiofibrome vor.

In der Studie NPC-12G-1 wurden UE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führen, zusätzlich als AESI präspezifiziert. Da Therapieabbrüche aufgrund von UE bereits unter Gesamtraten der UE erfasst werden, wird auf eine zusätzliche Darstellung verzichtet.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ist insgesamt patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ wird in allen drei Studien als valide eingeschätzt.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte für die Studie NPC-12G-1 findet sich in Tabelle 15.

Tabelle 15: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NPC-12G-1

Studienperiode Endpunkt	Screening- phase	Verblindete Behandlungsphase (12 Wochen)				Follow-up- Phase ¹⁾
	Screening ²⁾	Baseline ³⁾	W 4	W 8	W 12	W 16
Todesfälle	-	-	Kontinuierlich			
Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA ⁴⁾	-	x	x	x	x	x
DLQI und CDLQI	-	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	-	-	Kontinuierlich			

¹⁾ Erfolgt 4 Wochen nach der letzten Anwendung der Studienmedikation.

²⁾ -4 Wochen bis Tag 0 (Start der Anwendung der Studienmedikation).

³⁾ -1 Woche bis Tag 0 (Start der Anwendung der Studienmedikation).

⁴⁾ Post-hoc-Endpunkt. Die Begutachtung erfolgt retrospektiv nach Studienende auf Basis von Fotografien (jeweils 3 pro Visite), welche für den primären Endpunkt erhoben wurden.

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IFA: Index for Facial Angiofibromas; W: Woche.

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte für die einarmige Studie NPC-12G-2 findet sich in Tabelle 16.

Tabelle 16: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie NPC-12G-2

Studienperiode Endpunkt	Screening- phase	Offene Behandlungsphase							Follow-up- phase ¹⁾
	Screening ²⁾	BL ³⁾	W 4	W 8	W 12	W 26	W 39	W 52	W 124
Todesfälle	-	Kontinuierlich							
DLQI und CDLQI	-	x	x	x	x	x	x	x	-
Unerwünschte Ereignisse	-	Kontinuierlich							

¹⁾ Woche 58 bis Woche 124.

²⁾ -4 Wochen bis Tag 0 (Start der Anwendung der Studienmedikation).

³⁾ -1 Woche bis Tag 0 (Start der Anwendung der Studienmedikation).

Abkürzungen: BL: Baseline; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; W: Woche.

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte für die Studie OSD-001-001 findet sich in Tabelle 17.

Tabelle 17: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie OSD-001-001

Studienperiode \ Endpunkt	Screening-phase	Verblindete Behandlungsphase				Follow-up-Phase ¹⁾
	Screening ²⁾	Baseline	W 4	W 8	W 12	W 16
Todesfälle	-	Kontinuierlich				
Unerwünschte Ereignisse	-	Kontinuierlich				

¹⁾ Erfolgt 4 Wochen nach der letzten Anwendung der Studienmedikation.

²⁾ -4 Wochen bis Tag 0 (Start der Anwendung der Studienmedikation).

Abkürzungen: W: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Der SAP für die Studie NPC-12G-1 liegt aktuell in der Version 1.2 vom 20.02.2017 vor. Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt ist der 21.10.2016. Die Studie ist beendet.

Der SAP für die einarmige Studie NPC-12G-2 liegt aktuell in der Version 3.0 vom 25.12.2018 vor. Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt ist der 26.09.2018. Die Studie ist beendet.

Analysepopulationen

Tabelle 18: Analysepopulationen in der Studie NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Analyse-population	Definition	Anzahl Personen	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
Full Analysis Set (FAS)	Alle Personen, die das Studienmedikament erhalten haben und Wirksamkeitsdaten nach Studienbeginn vorliegen.	NPC-12G-1: N = 62 NPC-12G-2: N = 93 ¹⁾	Primäre und sekundäre Endpunkte, Post-hoc-Endpunkt
Safety Analysis Set (SAS)	Alle Personen, die das Studienmedikament erhalten haben.	NPC-12G-1: N = 62 NPC-12G-2: N = 94	Sicherheitsendpunkte

¹⁾ In die Studie NPC-12G-2 wurden insgesamt 94 Personen eingeschlossen. Eine Person wurde aus dem FAS ausgeschlossen. Grund war der Rückzug der Einverständniserklärung zum Zeitpunkt der 2. Visite (4 Wochen nach Studienbeginn). Ob diese Person bereits mit Sirolimus behandelt war, konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Werte wurden für die primären und sekundären Endpunkte der Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 nicht imputiert.

Post-hoc-Endpunkt (IFA)

Für den Post-hoc-Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“, welcher ausschließlich in der Studie NPC-12G-1 ausgewertet wurde, liegt ein separater SAP in der Version vom 10.09.2020 vor. Die Veränderung der Verbesserung erfolgte zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline mittels Wilcoxon-Rangsummentest. Zusätzlich wurde ein ANCOVA-Modell mit den Kovariablen für Behandlung und mittlerer Baseline-Wert des IFA-Scores durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das ANCOVA-Modell herangezogen.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

In den Studie NPC-12G-1 und NPC-12G-2 waren Subgruppenanalysen für Erwachsene (≥ 19 Jahre) vs. Jugendliche/Kinder (≤ 18 Jahre) für die kombinierte Verbesserung der Angiofibrome präspezifiziert. In beiden Studien waren zudem Subgruppenanalysen für die Sicherheitsendpunkte nach Altersstrata (3–5 Jahre; 6–11 Jahre; 12–18 Jahre) vorgesehen.

Für den Post-hoc-Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ in der Studie NPC-12G-1 wurden folgende Subgruppen dokumentiert: Geschlecht, Alter (≤ 18 Jahre; > 18 Jahre), Epilepsie (ja; nein), IFA-Score zu Baseline (≤ 10 Punkte; > 10 Punkte).

In der Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, bei denen mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt. Für keinen der betrachteten Endpunkte zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation, weshalb keine Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt werden.

Ergebnisdarstellung

In der Studie NPC-12G-1 wurden der DLQI/CDLQI zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline mittels Wilcoxon-Rangsummentest ausgewertet. Der Wilcoxon-Rangsummentest ist zwar geeignet, um einen statistischen Unterschied zu testen, jedoch nicht, um das Ausmaß des Behandlungseffekts beurteilen zu können.

Die Studie NPC-12G-2 umfasst sowohl Personen, die bereits im Rahmen der Studie NPC-12G-1 mit Sirolimus behandelt wurden ($N = 62$), als auch neu rekrutierte Personen ($N = 33$). Im Dossier, Modul 4, ist berichtet, dass die Personen, die zuvor mit Sirolimus behandelt wurden, im Median 28 Tage (min; max: 21; 155) behandlungsfrei waren, bevor diese in der einarmigen Studie NPC-12G-2 behandelt wurden. Eine Ergebnisdarstellung getrennt für diese Teilpopulation erfolgt nicht, da aufgrund des einarmigen Studiendesigns die Aussagekraft nach vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Personen als nicht gegeben angesehen wird (siehe Kapitel 4.2.1).

Meta-Analyse

Im Dossier, Modul 4, führt der pU die Ergebnisse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 in einer Meta-Analyse post hoc für die Sicherheitsendpunkte zusammen. Dabei wurden Meta-Analysen unter Annahme eines Modells mit festen Effekten vorgenommen. Die Paule-Mandel-Methode wurde als Tau-Quadrat-Schätzer sowie die Mantel-Haenszel-Methode ohne Kontinuitätskorrektur als Pooling-Methode angewendet. Die verwendete Methodik wird als adäquat eingeschätzt. In Modul 4 sind ausschließlich die Forest-Plots berichtet. Für die Nutzenbewertung werden die Forest-Plots nur für die Gesamtraten der UE, die AESI sowie wenn signifikante Unterschiede für die Einzelstudien auf Ebene der Systemorganklassen berichtet wurden, dargestellt. Für die dargestellten Effektschätzer der Meta-Analysen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte auf Studien- und Endpunktebene.

Studie OSD-001-001

Der SAP für die Studie OSD-001-001 liegt aktuell in der Version 1.0 vom 19.03.2014 vor. Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt ist der 30.09.2014. Die Studie ist beendet.

Analysepopulationen

Tabelle 19: Analysepopulationen in der Studie OSD-001-001

Analyse-population	Definition	Anzahl Personen	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
Full Analysis Set (FAS) ¹⁾	Alle Personen, die das Studienmedikament erhalten haben und für die mindestens eine Bewertung für den primären Endpunkt vorliegt.	N = 20	Primäre und sekundäre Endpunkte
Safety Analysis Set (SAS)	Alle Personen, die das Studienmedikament erhalten haben und mindestens einen Sicherheitswert aufweisen.	N = 20	Sicherheitsendpunkte

¹⁾ Im Dossier, Modul 4, als FAS bezeichnet. In den Studienunterlagen wird der Begriff „Wirksamkeitspopulation“ genannt. Beide Operationalisierungen sind gleich, weshalb zur Vereinheitlichung der Begrifflichkeiten in der Nutzenbewertung ebenfalls „FAS“ verwendet wird.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren für Erwachsene vs. Kinder/Jugendliche geplant. Für die Nutzenbewertung wird aus der Studie OSD-001-001 lediglich die Kohorte mit der Dosierung von 0,2 % (entspricht 2 mg) berücksichtigt, die das zulassungskonforme Dosisschema von Sirolimus umfasst. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs (N = 20), wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Werte wurden für die primären und sekundären Endpunkte der Studie OSD-001-001 nicht imputiert.

Ergebnisdarstellung

Die Darstellung der Ergebnisse für alle Studien erfolgt für die zusammengefasste Population (Kinder und Erwachsene). Für die Charakterisierung der Studienpopulation liegen allerdings nur Daten getrennt nach Kindern und Erwachsenen vor.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

2.5.1 Studie NPC-12G-1

Das Verzerrungspotential auf Studienebene der Studie NPC-12G-1 wird während der verblindeten Behandlungsphase von 12 Wochen als niedrig eingeschätzt (Tabelle 20). Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte der Studie NPC-12G-1 wird in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 20: Verzerrungspotential der Studie NPC-12G-1

Studie NPC-12G-1	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Woche 12	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein ¹⁾	Niedrig

¹⁾ Teilweise bestehen Imbalancen zwischen den Studienarmen. So sind mehr Personen im Sirolimus- als im Placebo-Behandlungsarm männlich, haben intellektuelle Beeinträchtigungen und weisen häufiger eine Epilepsie auf. Zudem sind bei den meisten Hauptmerkmalen des TSC häufiger Personen im Sirolimus- als im Placebo-Behandlungsarm betroffen. Dies zeigt sich auch in der Einnahme der Begleitmedikationen für bspw. die Behandlung der Epilepsie, wonach mehr Personen im Sirolimus- als im Placebo-Behandlungsarm während der Studie behandelt wurden.

Abkürzungen: TSC: Tuberöser Sklerosekomplex.

Tabelle 21: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie NPC-12G-1 zu Woche 12

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA (ergänzend dargestellt)	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Unklar
DLQI und CDLQI	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Umfasst eine Re-Analyse durch ein verblindetes IRC auf Basis der für den primären Endpunkt erfassten Fotografien. Da die Analyse verblindet erfolgte, wird diese als adäquat eingeschätzt. Der Endpunkt wurde nach Studienende und der finalen Analyse post hoc eingeführt, was kritisch gesehen wird.

²⁾ Für 54 von 62 Personen (87,1 %) lagen Daten für den DLQI und CLDQI zu Baseline und Woche 12 vor; Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor. Für Kinder und Erwachsene, die 16 Jahre und älter sind, wurde der DLQI verwendet (N = 34). Kinder, die 15 Jahre und jünger sind, erhielten den CLDQI (N = 20).

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IFA: Index for Facial Angiofibromas; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat.

2.5.2 Studie NPC-12G-2

Da es sich bei der Studie NPC-12G-2 um eine offene, unkontrollierte, multizentrische Langzeitstudie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

2.5.3 Studie OSD-001-001

Für die Nutzenbewertung wird aus der Studie OSD-001-001 lediglich die Kohorte mit der Dosierung von 0,2 % (entspricht 2 mg) herangezogen, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation das entsprechende Dosisschema von Sirolimus umfasst [19].

Das Verzerrungspotential auf Studienebene der Studie OSD-001-001 wird während der aktiven Behandlungsphase von 12 Wochen als niedrig eingeschätzt (Tabelle 22). Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte der Studie OSD-001-001 wird in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 22: Verzerrungspotential der Studie OSD-001-001

Studie NPC-12G-1	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Woche 12	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein ¹²⁾	Niedrig

¹⁾ Für die Nutzenbewertung ist lediglich die Kohorte mit der Dosierung von 0,2 % Sirolimus (entspricht 2 mg) berücksichtigt, die das zulassungskonforme Dosisschema von Sirolimus umfasst (N = 20).

²⁾ Angaben zu Charakterisierung der Studienpopulation liegen nur getrennt für Erwachsene und Kinder vor, was pro Studienarm weniger als 10 Personen betrifft. Angaben zur Begleitmedikation liegen nicht vor.

Tabelle 23: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie OSD-001-001

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

3.1.1 Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

In der Studie NPC-12G-1 (Datenschnitt: 21.10.2016) haben alle Personen die 12-Wochen-Behandlungsphase beendet (N = 62). Verfügbare allgemeine Angaben zur Studie sind Tabelle 24 zu entnehmen. Die mittlere Behandlungsdauer lag im Sirolimus-Behandlungsarm bei ca. 87 Tagen und im Placebo-Behandlungsarm bei ca. 86 Tagen. Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer liegen nicht vor. Alle eingeschlossenen Personen sind nach Studienende in die Studie NPC-12G-2 übergegangen. Im Dossier, Modul 4, ist berichtet, dass die Personen, die zuvor mit Sirolimus behandelt wurden, im Median 28 Tage (min; max: 21; 155) behandlungsfrei waren, bevor diese in der einarmigen Studie NPC-12G-2 behandelt wurden.

In die Studie NPC-12G-2 wurden insgesamt 95 Personen, darunter alle Personen aus der Studie NPC-12G-1 (N = 62) sowie 33 neu registrierte Personen, eingeschlossen. Sirolimus erhalten haben letztendlich 94 Personen. Eine Person in der Studie NPC-12G-2 wurde aus dem Full Analysis Set (FAS) ausgeschlossen; Grund war der Rückzug der Einverständniserklärung zum Zeitpunkt der 2. Visite (4 Wochen nach Studienbeginn). Insgesamt beendeten 88 Personen bzw. 53 Personen die Woche 52 bzw. Woche 104. Bis Studienwoche 104 brachen 9 Personen die Studie ab. Gründe waren: Rückzug der Einverständniserklärung (n = 7), Auftreten von UE (n = 1) und Entscheidung durch das Prüfpersonal aus anderen Gründen (n = 1). Angaben zur medianen Behandlungsdauer liegen ausschließlich für die gesamte Studiendauer von 104 Wochen vor. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte war allerdings zu Woche 52 präspezifiziert, während im Studienbericht ergänzt wurde, dass die Sicherheitsendpunkte bis zu 951 Tage (> 104 Wochen) ausgewertet wurden. Zu Woche 52 liegen keine Angaben zur medianen Behandlungsdauer oder Beobachtungsdauer sowie zu Dosisanpassungen bzw. -unterbrechungen vor (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Allgemeine Angaben; Studien NPC-12G-1 (Datenschnitt: 21.10.2016) und NPC-12G-2 (Datenschnitt: 26.09.2018)

Allgemein Angaben	Studie NPC-12G-1		Studie NPC-12G-2
	Sirolimus	Placebo	Sirolimus
Full Analysis Set (FAS), n (%)	30 (100)	32 (100)	93 (98,9) ¹⁾
Safety Analysis Set (SAS), n (%)	30 (100)	32 (100)	94 (100)
<i>Studienabbruch, n (%)</i>			
Studie NPC-12G-1 (bis Woche 12)	0	0	n. z.
Studie NPC-12G-2 (bis Woche 52)	n. z.	n. z.	6 (6,4)
Studie NPC-12G-2 (bis Woche 104) ²⁾	n. z.	n. z.	9 (9,6)
<i>Studie beendet, n (%)</i>			
Studie NPC-12G-1 (Woche 12)	30 (100)	32 (100)	n. z.
Studie NPC-12G-2 (Woche 52)	n. z.	n. z.	88 (93,6)
Studie NPC-12G-2 (Woche 104)	n. z.	n. z.	53 (56,4)
Mediane Behandlungsdauer (Tage) (min; max)	k. A. ³⁾	k. A. ³⁾	792 (6; 951) ⁴⁾
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.
Dosisanpassungen ⁵⁾ , n (%)	n. z. ⁷⁾	n. z. ⁷⁾	371 (20; 578)
Dosisunterbrechungen ⁶⁾ , n (%)	n. z. ⁷⁾	n. z. ⁷⁾	18 (5; 220)
Übergang in die Studie NPC-12G-2, n (%)	30 (100)	32 (100)	n. z.

- ¹⁾ Eine Person in der Studie NPC-12G-2 wurde aus dem FAS ausgeschlossen; Grund war der Rückzug der Einverständniserklärung zum Zeitpunkt der 2. Visite (4 Wochen nach Studienbeginn).
- ²⁾ Gründe für den Studienabbruch in der Studie NPC-12G-2 waren: Rückzug der Einverständniserklärung (n = 7), Auftreten von UE (n = 1) und Entscheidung durch das Prüfpersonal aus anderen Gründen (n = 1).
- ³⁾ Es liegen ausschließlich zu Woche 14 Angaben zur mittleren Behandlungsdauer vor. Sirolimus-Behandlungsarm: 87,1 Tage (SD: 3,45), Placebo-Behandlungsarm: 86,1 Tage (SD: 4,08).
- ⁴⁾ Angaben liegen nur bis Behandlungswoche 104 vor.
- ⁵⁾ Dosisanpassungen umfassen Dosisreduzierungen in der Studie NPC-12G-2. Angabe als Median (min; max) in Tagen.
- ⁶⁾ Dosisunterbrechungen in der Studie NPC-12G-2. Angabe als Median (min; max) in Tagen.
- ⁷⁾ Gemäß Studienprotokoll waren in der Studie NPC-12G-1 keine Dosisanpassungen und -unterbrechungen vorgesehen.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; FAS: Full Analysis Set; n. z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 25 ist die Charakterisierung der Studienpopulationen aus den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 dargestellt.

In der Studie NPC-12G-1 lag das mediane Alter zu Studienbeginn im Sirolimus-Behandlungsarm und im Placebo-Behandlungsarm bei etwa 20 Jahren. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Personen waren in beiden Studienarmen über 18 Jahre. Insgesamt waren 17 bzw. 13 von 30 Personen im Sirolimus-Behandlungsarm Erwachsene bzw. Kinder und 18 bzw. 14 von 32 Personen im Placebo-Behandlungsarm Erwachsene bzw. Kinder. Eine genetische Diagnose lag bei einer Person des Placebo-Behandlungsarms vor, wobei in diesem einen Fall eine TSC1-Mutation nachgewiesen werden konnte. Mit 21 Personen (70 %) im Sirolimus-Behandlungsarm und 16 Personen (50 %) im Placebo-Behandlungsarm hatten mehr Personen im Interventionsarm eine Epilepsie. Eine Vorbehandlung mit einem mTOR-Inhibitor erhielten mehr Personen im Placebo- als im Sirolimus-Behandlungsarm (11 vs. 7 Personen). Alle Personen in beiden Behandlungsarmen hatten mehr als 3 Angiofibrome oder fibröse Stirnplaques.

In der Studie NPC-12G-2 lag das mediane Alter zu Studienbeginn bei 17 Jahren. Bei Studieneinschluss waren 4 Personen zwischen 3 und 5 Jahre alt, was gemäß Fachinformation nicht der Zulassung von Sirolimus entspricht. Eine genetische Diagnose lag bei insgesamt 4 Personen vor, wobei in einem Fall eine TSC1-Mutation nachgewiesen werden konnte. Eine intellektuelle Beeinträchtigung wiesen 43 Personen (46,2 %) auf, 59 (63,4 %) hatten Epilepsie. Gemäß Studienprotokoll wurden keine Nicht-erlaubten Begleitmedikationen präspezifiziert. So erhielten zu Studienbeginn 19 Personen (20,4 %) eine Begleitbehandlung mit einem mTOR-Inhibitor und 3 Personen erhielten begleitend Tacrolimus.

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen; Studien NPC-12G-1 (Datenschnitt: 21.10.2016) und NPC-12G-2 (Datenschnitt: 26.09.2018), FAS

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie NPC-12G-1		Studie NPC-12G-2
	Sirolimus N = 30	Placebo N = 32	Sirolimus N = 93
<i>Alter (Jahre)</i>			
MW (SD)	21,6 (11,2)	23,3 (12,6)	20,9 (12,5)
Median (min; max)	20,5 (7; 48)	20,0 (6; 53)	17,0 (3; 53)
<i>Altersgruppen (Jahre), n (%)</i>			
3–5 Jahre	0	0	4 (4,3)
6–11 Jahre	6 (20,0)	6 (18,8)	22 (23,7)
12–18 Jahre	7 (23,3)	8 (25,0)	24 (25,8)
Kinder (≤ 18 Jahre)	13 (43,3)	14 (43,8)	50 (53,8)
Erwachsene (≥ 19 Jahre)	17 (56,7)	18 (56,3)	43 (46,2)

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie NPC-12G-1		Studie NPC-12G-2
	Sirolimus N = 30	Placebo N = 32	Sirolimus N = 93
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
männlich	17 (56,7)	11 (34,4)	41 (44,1)
weiblich	13 (43,3)	21 (65,6)	52 (55,9)
<i>Körpergröße (cm)</i>			
MW (SD)	156,8 (14,7)	156,2 (14,0)	151,8 (18,0)
Median (min; max)	160,5 (120,8; 175,8)	158,6 (111,9; 174,0)	156,5 (95,0; 175,7)
<i>Körpergewicht (kg)</i>			
MW (SD)	49,3 (14,7)	53,7 (17,4)	47,5 (17,0)
Median (min; max)	52,2 (20,6; 79,7)	53,3 (22,0; 88,8)	49,0 (14,5; 90,1)
<i>TSC1-Mutation, n (%)</i>			
Ja	-	0	0
Nein	-	1 (3,1)	4 (4,3)
<i>TSC2-Mutation, n (%)</i>			
Ja	-	0	1 (1,1)
Nein	-	1 (3,1)	3 (3,2)
<i>Intellektuelle Beeinträchtigung, n (%)</i>			
Ja	14 (46,7) ¹⁾	12 (37,5) ¹⁾	43 (46,2) ²⁾
Nein	16 (53,3)	20 (62,5)	50 (53,8)
<i>Epilepsie, n (%)</i>			
Ja	21 (70,0) ³⁾	16 (50,0) ³⁾	59 (63,4) ⁴⁾
Nein	9 (30,0)	16 (50,0)	34 (36,6)
<i>Vorbehandlung m. mTOR-Inhibitor, n (%)</i>			
Ja	7 (23,3)	11 (34,4)	n. z.
Nein	23 (76,7)	21 (65,6)	
<i>Vorbehandlung m. externem Tacrolimus, n (%)</i>			
Ja	0	0	3 (3,2)
Nein	30 (100)	32 (100)	90 (96,8)
<i>Begleitbehandlung m. mTOR-Inhibitor, n (%)</i>			
Ja	n. z. ⁵⁾	n. z. ⁵⁾	19 (20,4)
Nein			74 (79,6)
<i>Begleitbehandlung m. externem Tacrolimus, n (%)</i>			
Ja	n. z. ⁵⁾	n. z. ⁵⁾	3 (3,2)
Nein			90 (96,8)
<i>Hauptmerkmale (Major Manifestation), n (%)</i>			
Hypomelanotische Maculae (≥ 3 ; ≥ 5 cm \varnothing)	21 (70,0)	27 (84,4)	61 (65,6)
Angiofibrome (≥ 3) o. fibröse Stirnplaques	30 (100)	32 (100)	93 (100)
Unguale Fibrome (≥ 2)	16 (53,3)	14 (43,8)	32 (34,4)
Shagreen-Fleck	20 (66,7)	26 (81,3)	57 (61,3)
Multiple Hamartome der Retina	10 (33,3)	12 (37,5)	28 (30,1)
Kortikale Dysplasien	17 (56,7)	22 (68,8)	56 (60,2)
Subependymale Noduli	22 (73,3)	24 (75,0)	67 (72,0)
Subependymales Riesenzellastrozytom	4 (13,3)	3 (9,4)	10 (10,8)
Kardiales Rhabdomyom	7 (23,3)	9 (28,1)	19 (20,4)
Lymphangioliomyomatose	5 (16,7)	8 (25,0)	16 (17,2)
Angiomyolipome (≥ 2)	23 (76,7)	18 (56,3)	56 (60,2)

Charakterisierung der Studienpopulationen	Studie NPC-12G-1		Studie NPC-12G-2
	Sirolimus N = 30	Placebo N = 32	Sirolimus N = 93
<i>Nebenmerkmale (Minor Manifestation), n (%)</i>			
Konfetti-Hautläsionen	1 (3,3)	3 (9,4)	6 (6,5)
Zahnschmelzgrübchen (≥ 3)	12 (40,0)	8 (25,0)	23 (24,7)
Intraorale Fibrome (≥ 2)	5 (16,7)	4 (12,5)	13 (14,0)
Achromatischer Retinafleck	2 (6,7)	1 (3,1)	3 (3,2)
Multiple Nierenzysten	2 (20,0)	5 (15,6)	18 (19,4)
Nicht-renale Hamartome	5 (16,7)	10 (31,3)	14 (15,1)

¹⁾ Umfasst folgende PT (NPC-12G-1): „Geistige Behinderung“, „Schwere psychische Beeinträchtigung“, „Autismus“.

²⁾ Umfasst folgende PT (NPC-12G-2): „Geistige Behinderung“, „Schwere psychische Beeinträchtigung“, „Trisomie 21“, „Autismus“.

³⁾ Umfasst folgende PT (NPC-12G-1): „Epilepsie“, „Fieberkrämpfe“, „Krämpfe bei Kleinkindern“, „Krampfanfälle“, „Status epilepticus“.

⁴⁾ Umfasst folgende PT (NPC-12G-2): „Epilepsie“, „Fieberkrämpfe“, „Krämpfe bei Kleinkindern“, „Krampfanfälle“, „Status epilepticus“, „Epileptische Enzephalopathie“.

⁵⁾ In der Studie NPC-12G-2 wurden keine Nicht-erlaubten Begleitmedikationen definiert.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; MW: Mittelwert; n. z.: nicht zutreffend; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; TSC: Tuberöser Sklerosekomplex.

Protokollverletzungen

Für die Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 liegen keine Angaben zu möglichen Protokollverletzungen in den Studienunterlagen vor. Hier wird zwar auf einen Appendix verwiesen, dieser liegt jedoch nicht vor. Ein möglicher Ausschluss von Personen aus den Analysepopulationen der Studie NPC-12G-1 kann aufgrund der Angabe, dass alle Personen die Studie beendet haben, ausgeschlossen werden.

In der Studie NPC-12G-2 sind Personen über den Studienverlauf ausgeschieden. Es kann hier abschließend nicht beurteilt werden, wie viele Personen der nutzenbewertungsrelevanten Studienpopulation dies betraf und wie mit den Personen umgegangen wurde, die unter 6 Jahren alt waren (n = 4) und somit nicht die Zulassungspopulation von Sirolimus abbilden.

Begleitmedikation

In der Studie NPC-12G-1 erhielten im Sirolimus-Behandlungsarm 28 von 30 Personen (93,3 %) und im Placebo-Behandlungsarm 27 von 32 Personen (84,4 %) mindestens eine Begleitmedikation. Am häufigsten (≥ 20 %) wurden im Sirolimus-Behandlungsarm folgende Begleitmedikationen berichtet: Vaseline (n = 10 (33,3 %)), Tegretol (n = 9 (30 %)), Lamical (n = 8 (26,7 %)), Keppra (n = 6 (20 %)) und Mistan (n = 7 (23,3 %)). Im Placebo-Behandlungsarm war dies Tegretol (n = 9 (28,1 %)).

In der Studie NPC-12G-2 erhielten 93 von 94 Personen des Safety Analysis Set (SAS) mindestens eine Begleitmedikation. Am häufigsten (≥ 20 %) wurden folgende Begleitmedikationen berichtet: Hirudoid (n = 31 (33 %)), Vaseline (n = 30 (31,9 %)), Calonal (n = 29 (30,9 %)), Carbocistein (n = 27 (28,7 %)), Tegretol (n = 26 (27,7 %)), Lamical (n = 23 (24,5 %)) und Keppra (n = 19 (20,2 %)).

3.1.2 Studie OSD-001-001

Für die Nutzenbewertung wird aus der Studie OSD-001-001 lediglich die Kohorte mit der Dosierung von 0,2 % (entspricht 2 mg) herangezogen, die gemäß der Zulassung bzw. Fachinformation das entsprechende Dosisschema von Sirolimus umfasst [19]. Die Charakterisierung der Studienpopulation liegt in den Studienunterlagen nur differenziert nach Kindern und Erwachsenen vor.

In die Studie OSD-001-001 (Datenschnitt: 30.09.2014) wurden in den für die Nutzenbewertung relevanten Sirolimus-Behandlungsarm 8 Personen und in den Placebo-Behandlungsarm 12 Personen zugeteilt. Die mediane Behandlungsdauer lag bei den Erwachsenen und Kindern zwischen 82 und 85 Tagen. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer und zu möglichen Dosisanpassungen bzw. -unterbrechungen liegen nicht vor (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Allgemeine Angaben; Studie OSD-001-001 (Datenschnitt: 30.09.2014)

Studie OSD-001-001 Allgemeine Angaben	Sirolimus ¹⁾ N = 8		Placebo ¹⁾ N = 12	
	Erwachsene ²⁾	Kinder ³⁾	Erwachsene ²⁾	Kinder ³⁾
Full Analysis Set (FAS), n (%)	4 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)
Safety Analysis Set (SAS), n (%)	4 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)
Abbruch der Studie, n (%)	0	0	0	0
Studie beendet, n (%)	4 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)
Mediane Behandlungsdauer (Tage) (min; max)	85,0 (83; 86)	85,0 (85; 88)	85,0 (81; 85)	82,5 (80; 89)
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Dosisanpassungen bzw. -unterbrechungen, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Angaben für die Gesamtpopulation für den Sirolimus-Behandlungsarm (N = 8) und Placebo-Behandlungsarm (N = 12) liegen nicht vor.

²⁾ Erwachsene (≥ 19 Jahre).

³⁾ Kinder (≤ 18 Jahre).

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben.

In Tabelle 27 ist die Charakterisierung der Studienpopulationen aus der Studie OSD-001-001 dargestellt. Das mediane Alter bei den Erwachsenen lag zu Studienbeginn im Sirolimus-Behandlungsarm bei 27,5 Jahren und im Placebo-Behandlungsarm bei 28,5 Jahren. Alle erwachsenen Personen waren im Sirolimus-Behandlungsarm weiblich, im Placebo-Behandlungsarm war das Geschlecht gleich verteilt. Das mediane Alter bei den Kindern lag zu Studienbeginn im Sirolimus-Behandlungsarm bei 9,5 Jahren und im Placebo-Behandlungsarm bei 8 Jahren. Im Sirolimus-Behandlungsarm war das älteste Kind 17 Jahre und 13 Jahre im Placebo-Behandlungsarm.

Für die Erwachsenen und Kinder in den jeweiligen Behandlungsarmen finden sich keine Angaben zu den häufigsten Haupt- und Nebenmerkmalen der tuberösen Sklerose. Auch ist unklar, anhand welcher Kriterien die Plaquehöhe sowie der Schweregrad des Erythema und der hypomelanotischen Maculae beurteilt wurde und wie die Ausprägungen der Plaquehöhe definiert sind.

**Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie OSD-001-001, SAS
(Datenschnitt: 30.09.2014)**

Studie OSD-001-001 Charakterisierung der Studienpopulation	Sirolimus ¹⁾ N = 8		Placebo ¹⁾ N = 12	
	Erwachsene ²⁾ N = 4	Kinder ³⁾ N = 4	Erwachsene ²⁾ N = 6	Kinder ³⁾ N = 6
<i>Alter (Jahre)</i>				
MW (SD)	27,8 (7,6)	10,5 (4,8)	29,0 (10,2)	9,0 (2,9)
Median (min; max)	27,5 (19; 37)	9,5 (6; 17)	28,5 (19; 42)	8,0 (6; 13)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	0	1 (25,0)	3 (50,0)	3 (50,0)
weiblich	4 (100)	3 (75,0)	3 (50,0)	3 (50,0)
<i>Körpergröße (cm)</i>				
MW (SD)	160,4 (4,7)	132,5 (10,3)	160,9 (12,0)	132,9 (16,7)
Median (min; max)	160,3 (155,1; 165,8)	134,4 (120,2; 141,0)	163,5 (144,0; 175,0)	131,4 (115,0; 153,0)
<i>Körpergewicht (kg)</i>				
MW (SD)	50,3 (3,6)	26,5 (4,9)	53,9 (7,1)	30,5 (13,7)
Median (min; max)	49,8 (46,6; 55,0)	26,0 (21,2; 33,0)	54,3 (41,7; 62,0)	26,7 (17,8; 53,0)
<i>TSC1-Mutation, n (%)</i>				
Ja	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nein				
<i>TSC2-Mutation, n (%)</i>				
Ja	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nein				
<i>Intellektuelle Beeinträchtigung, n (%)</i>				
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)
<i>Epilepsie, n (%)</i>				
Ja	2 (50,0)	3 (75,0)	3 (50,0)	6 (100)
Nein	2 (50,0)	1 (25,0)	3 (50,0)	0
<i>Vorbehandlung mit mTOR- Inhibitor, n (%)</i>				
Ja	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nein				
<i>Vorbehandlung mit externem Tacrolimus, n (%)</i>				
Ja	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nein				
<i>Bewertung der Plaqueshöhe⁴⁾, n (%)</i>				
Stark ausgeprägt	0	0	0	0
Mäßig ausgeprägt	1 (25,0)	2 (50,0)	3 (50,0)	4 (66,7)
Leicht ausgeprägt	1 (25,0)	0	1 (16,7)	1 (16,7)
Keine Ausprägung	2 (50,0)	2 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)

Studie OSD-001-001 Charakterisierung der Studienpopulation	Sirolimus ¹⁾ N = 8		Placebo ¹⁾ N = 12	
	Erwachsene ²⁾ N = 4	Kinder ³⁾ N = 4	Erwachsene ²⁾ N = 6	Kinder ³⁾ N = 6
<i>Schweregrad der hypomelanotischen Maculae⁴⁾</i>				
n	0	1	0	3
MW (SD)	-	2,1 (n. a.)	-	0,4 (0,1)
Median (min; max)	-	2,1 (2,1; 2,1)	-	0,3 (0,3; 0,5)
<i>Schweregrad des Erythema⁴⁾</i>				
n	1	0	4	2
MW (SD)	11,6 (n. a.)	-	15,4 (1,8)	9,2 (4,8)
Median (min; max)	11,6 (11,6; 11,6)	-	15,7 (13,0; 17,04)	9,2 (5,8; 12,7)

¹⁾ Angaben für die Gesamtpopulation für den Sirolimus-Behandlungsarm (N = 8) und Placebo-Behandlungsarm (N = 12) liegen nicht vor.

²⁾ Erwachsene (≥ 19 Jahre)

³⁾ Kinder (≤ 18 Jahre)

⁴⁾ Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, anhand welcher Kriterien die Beurteilung der Schweregrad des Erythema und der hypomelanotischen Maculae erfolgte und wie die Ausprägungen der Plauehöhe definiert sind.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; MW: Mittelwert; n. a.: nicht anwendbar; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; TSC: Tuberöser Sklerosekomplex.

Protokollverletzungen

Für die Studie OSD-001-001 konnten keine relevanten Protokollverletzungen identifiziert werden.

Begleitmedikation

Angaben zu den Begleitmedikationen liegen in der Studie OSD-001-001 nur auf Basis von Patient Data Listings vor.

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden in allen drei Studien im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Bis zum Datenschnitt 21.10.2016 (NPC-12G-1), 26.09.2018 (NPC-12G-2) und 30.09.2014 (OSD-001-001) sind keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA (ergänzend dargestellt)

Die Ergebnisse zum post hoc dargestellten Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ finden sich für die Studie NPC-12G-1 in Tabelle 28. Es zeigten sich leichte Unterschiede zu Baseline im IFA-Score zwischen den beiden Behandlungsarmen, was auf ein etwas größeres Ausmaß der fazialen Angiofibrome im Sirolimus-Behandlungsarm im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm hinweist. Zu Woche 12 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sirolimus mit einer LS-Mean-Differenz von -3,84 (95%-KI: [-4,96; -2,72]; p < 0,0001), der mit einem Hedges' g von -1,85 (95%-KI: [-2,45; -1,26]) auch klinisch relevant ist.

Tabelle 28: Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA zu Woche 12 (ergänzend dargestellt);
Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)

Studie NPC-12G-1 Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA zu Woche 12 ¹⁾	Sirolimus			Placebo			Sirolimus vs. Placebo LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾
	N ²⁾	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95%-KI]	N ²⁾	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline LS-Mean [95%-KI]	
IFA-Gesamtcore	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] ⁴⁾ : -1,85[-2,45; -1,26]

¹⁾ Veränderungen gegenüber Baseline.

²⁾ Anzahl Personen in der Auswertung.

³⁾ ANCOVA mit Behandlung und mittlerer IFA-Gesamtcore zu Studienbeginn als Kovariablen.

⁴⁾ Angaben aus dem Dossier, Modul 4.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFA: Index for Facial Angiofibromas; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

Der DLQI und CDLQI wurden in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 erfasst. Für Kinder und Erwachsene, die 16 Jahre und älter sind, wurde der DLQI und für Kinder, die 15 Jahre und jünger sind, der CLDQI verwendet.

3.4.1 Studie NPC-12G-1

In der Studie NPC-12G-1 lagen für insgesamt 54 von 62 Personen (87,1 %) Lebensqualitätsdaten zu Baseline und Woche 12 vor: 26 Personen im Sirolimus- und 28 Personen im Placebo-Behandlungsarm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 29 dargestellt. Der mittlere Gesamtscore war in beiden Behandlungsarmen sowohl für den DLQI als auch für den CLDQI niedrig, was für eine gute Lebensqualität spricht.

Tabelle 29: DLQI- und CDLQI-Gesamtcore als Veränderung zu Woche 12; Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)

Studie NPC-12G-1 DLQI- und CDLQI- Gesamtcore	Sirolimus N = 30			Placebo N = 32			Sirolimus vs. Placebo p-Wert ²⁾
	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Baseline MW (SD)	
Personen < 16 Jahre³⁾ (CLDQI)							
CDLQI-Gesamtcore ⁴⁾ (Veränderung zu Woche 12)	10	1,2 (1,55)	-0,4 (2,07)	10	0,8 (0,92)	0,1 (1,91)	0,639
Personen ≥ 16 Jahre³⁾ (DLQI)							
DLQI-Gesamtcore ⁴⁾ (Veränderung zu Woche 12)	16	2,1 (4,65)	-0,1 (3,43)	18	2,4 (3,16)	-0,9 (2,49)	0,076

¹⁾ Anzahl Personen in der Auswertung.

²⁾ Wilcoxon-Rangsummentest.

³⁾ Alter zum Zeitpunkt der ersten Visite (Screening).

⁴⁾ DLQI- und CLDQI-Gesamtcore (0–30 Punkte) berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte. Ein höherer Wert entspricht einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

3.4.2 Studie NPC-12G-2

Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 dargestellt. Der mittlere Gesamtscore war sowohl für den DLQI als auch für den CLDQI niedrig, was für eine gute Lebensqualität spricht.

Tabelle 30: DLQI- und CDLQI-Gesamtscore als Veränderung zu Woche 52; Studie NPC-12G-2, FAS (Datenschnitt: 26.09.2018)

Studie NPC-12G-2 DLQI- und CDLQI-Gesamtscore	Sirolimus N = 93 ¹⁾			
	N ²⁾	Baseline MW (SD)	N ³⁾	Veränderung zu Baseline MW (SD)
Personen < 16 Jahre⁴⁾ (CLDQI)				
CDLQI-Gesamtscore ⁵⁾ (Veränderung zu Woche 52)	37	0,7 (1,08)	33	0,0 (1,52)
Personen ≥ 16 Jahre⁴⁾ (DLQI)				
DLQI-Gesamtscore ⁵⁾ (Veränderung zu Woche 52)	46	1,4 (2,67)	40	-0,5 (2,19)

¹⁾ In die Studie wurden 4 Kinder zwischen 3 und 5 Jahren eingeschlossen, die gemäß Zulassung nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

²⁾ Anzahl Personen mit Daten zu Baseline.

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung zu Woche 52.

⁴⁾ Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung.

⁵⁾ DLQI- und CLDQI-Gesamtscore (0–30 Punkte) berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte. Ein höherer Wert entspricht einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

3.5 Sicherheit

3.5.1 Studie NPC-12G-1

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf das SAS (N = 62). Alle UE wurden innerhalb der verblindeten Behandlungsphase (12 Wochen) und der sich daran anschließenden Follow-up-Phase (4 Wochen) erhoben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnte nicht identifiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen nicht wesentlich unterscheidet, weshalb die Angabe des Relativen Risikos (RR) als adäquat erscheint. Die mittlere Behandlungsdauer lag im Sirolimus-Behandlungsarm bei ca. 87 Tagen (SD: 3,45) und im Placebo-Behandlungsarm bei ca. 86 Tagen (SD: 4,08).

In Tabelle 31 ist die Zusammenfassung der UE zum vorliegenden Datenschnitt 21.10.2016 für die Studie NPC-12G-1 dargestellt.

Tabelle 31: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie NPC-12G-1, SAS (Datenschnitt: 21.10.2016)

Studie NPC-12G-1 Zusammenfassung der UE	Sirolimus N = 30 n (%)	Placebo N = 32 n (%)	RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ¹⁾
UE	27 (90,0)	22 (68,8)	-
Schwere UE	0	0	-
SUE	1 (3,3)	0	3,20 [0,14; 75,52]; 0,4713
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	-

¹⁾ Post-hoc-Angaben aus dem Dossier, Modul 4. Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die bei $\geq 10\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in der placebokontrollierten Behandlungsphase für die gesamte Studienpopulation in Tabelle 32 dargestellt.

In der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und im PT „Trockene Haut“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sirolimus gegenüber Placebo (siehe Tabelle 32).

*Tabelle 32: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie NPC-12G-1, SAS
(Datenschnitt: 21.10.2016)*

Studie NPC-12G-1 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Sirolimus N = 30 n (%)	Placebo N = 32 n (%)	RR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes³⁾	19 (63,3)	8 (25,0)	2,53 [1,31; 4,90]; 0,0057
Trockene Haut	11 (36,7)	4 (12,5)	2,93 [1,05; 8,22]; 0,0406
Pruritus	7 (23,3)	4 (12,5)	1,87 [0,61; 5,74]; 0,2760
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (43,3)	11 (34,4)	1,26 [0,67; 2,37]; 0,4711
Reizung an der Applikationsstelle	11 (36,7)	9 (28,1)	1,30 [0,63; 2,70]; 0,4744
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (13,3)	4 (12,5)	1,07 [0,29; 3,89]; 0,9221
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (23,3)	7 (21,9)	1,07 [0,42; 2,68]; 0,8908
Influenza	3 (10,0)	0	7,46 [0,40; 138,54]; 0,1777
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (6,7)	4 (12,5)	0,53 [0,11; 2,70]; 0,4477

¹⁾ MedDRA 19.0.

²⁾ Post-hoc-Angaben aus dem Dossier, Modul 4. Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5).

³⁾ AESI: Symptome einer Hautirritation (wie z. B. Erythem, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme etc.).

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

In beiden Behandlungsarmen wurde kein schweres UE gemäß Studienunterlagen berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE wurden bei einer erwachsenen Person (12,5 %) im Sirolimus-Behandlungsarm („Gastrointestinale Blutungen“) und bei keiner Person im Placebo-Behandlungsarm gemäß Studienunterlagen berichtet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

A priori wurden folgende AESI präspezifiziert: UE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führen und Symptome von Hautreizungen (wie Erythem, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme). In keinem Behandlungsarm wurde ein UE berichtet, welches zum Absetzen des Prüfpräparats führte.

Bei 24 Personen im Sirolimus-Behandlungsarm (80 %) und bei 15 Personen im Placebo-Behandlungsarm (46,9 %) wurden Symptome von Hautirritationen berichtet (RR: 1,71 (95%-KI: [1,13; 2,57]; p = 0,0106).

3.5.2 Studie OSD-001-001

Die dargestellten Ergebnisse zur Sicherheit beziehen sich auf das SAS (N = 20). Alle UE wurden innerhalb der verblindeten Behandlungsphase (12 Wochen) und der sich daran anschließenden Follow-up-Phase (4 Wochen) erhoben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnte nicht identifiziert werden. Zudem fehlen Angaben zur medianen Behandlungsdauer oder Beobachtungsdauer für die gesamte Population (Kinder und Erwachsene). Die mittlere Behandlungsdauer liegt nur getrennt für Erwachsene und Kinder vor (siehe Tabelle 26).

In Tabelle 33 ist die Zusammenfassung der UE in der placebokontrollierten Behandlungsphase zum vorliegenden Datenschnitt 30.09.2014 für die Studie OSD-001-001 dargestellt.

Tabelle 33: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie OSD-001-001, SAS (Datenschnitt: 30.09.2014)

Studie NPC-12G-1 Zusammenfassung der UE	Sirolimus N = 8 n (%)	Placebo N = 12 n (%)	RR [95%-KI]¹⁾; p-Wert¹⁾
UE	7 (87,5)	7 (58,3)	-
Schwere UE	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
SUE	1 (12,5)	1 (8,3)	1,50 [0,11; 20,68]; 0,7620
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	-

¹⁾ Post-hoc-Angaben aus dem Dossier, Modul 4. Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei $\geq 10\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in der placebokontrollierten Behandlungsphase in Tabelle 34 dargestellt.

In der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sirolimus gegenüber Placebo (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie OSD-001-001, SAS (Datenschnitt: 30.09.2014)

Studie OSD-001-001 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Sirolimus N = 8 n (%)	Placebo N = 12 n (%)	RR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (25,0)	0	7,35 [0,40; 134,80]; 0,1788
Obstipation	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Stomatitis	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Erbrechen	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	2 (16,7)	0,29 [0,02; 5,39]; 0,4096
Reizung an der Applikationsstelle	0	2 (16,7)	0,29 [0,02; 5,39]; 0,4096
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (12,5)	2 (16,7)	0,75 [0,08; 6,96]; 0,8002
Nasopharyngitis	1 (12,5)	2 (16,7)	0,75 [0,08; 6,96]; 0,8002

Studie OSD-001-001 UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Sirolimus N = 8 n (%)	Placebo N = 12 n (%)	RR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (12,5)	1 (8,3)	1,50 [0,11; 20,68]; 0,7620
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Schmerzen während eines Eingriffes	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Nasenschleimhaut trocken	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Pneumothorax	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Schmerzen im Oropharynx	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes³⁾	7 (87,5)	1 (8,3)	10,50 [1,58; 69,83]; 0,0150
Dermatitis akneiform	3 (37,5) ⁴⁾	0	7,35 [0,40; 134,80]; 0,1788
Trockene Haut	4 (50,0)	1 (8,3)	6,00 [0,81; 44,35]; 0,0792
Erosion der Haut	1 (12,5)	1 (8,3)	1,50 [0,11; 20,68]; 0,7620
Subkutanes Emphysem	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Urtikaria	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449
Xerodermie	1 (12,5)	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,3449

¹⁾ MedDRA 17.0.

²⁾ Post-hoc-Angaben aus dem Dossier, Modul 4. Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5).

³⁾ AESI: Symptome einer Hautirritation (Dermatitis akneiform, Trockene Haut, Irritation und Xeroderma).

⁴⁾ Inkonsistente Angaben zwischen Studienunterlagen u. Dossier, Modul 4. Hier werden 2 Personen (25 %) berichtet.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE wurden ausschließlich im Sirolimus-Behandlungsarm für eine erwachsene Person (12,5 %) berichtet (PT „Pneumothorax“). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant: RR 4,41 (95%-KI: [0,20; 95,97]; p = 0,3449).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE wurden jeweils bei einer erwachsenen Person im Sirolimus- und Placebo-Behandlungsarm berichtet: Sirolimus-Behandlungsarm (PT: „Pneumothorax“) und Placebo-Behandlungsarm (PT „Epilepsie“). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant: RR 1,50 (95%-KI: [0,11; 20,68]; p = 0,7620).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

AESI wurden bei 7 von 8 Personen (87,5 %) des Sirolimus-Behandlungsarms und bei 3 von 12 Personen (25,0 %) des Placebo-Behandlungsarms beobachtet. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Sirolimus 2 mg/g Gel (RR: 3,50 (95%-KI: [1,27; 9,65]; p = 0,0154)).

3.5.3 Meta-Analyse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001

Die Meta-Analysen wurden post hoc berechnet und sind ausschließlich im Dossier, Modul 4, für eine Auswahl an Sicherheitsendpunkten als Forest-Plots dargestellt. Nachfolgend werden nur diejenigen Ergebnisse berichtet, deren Effekte in den einzelnen Studien einen signifikanten Effekt auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms zeigte. Die Gesamtraten der UE sowie die AESI werden unabhängig der statistischen Signifikanz auf Einzelstudienzebene, falls auf aggregierter Ebene ein statistisch signifikantes Ergebnis verfügbar ist, dargestellt.

Auf eine Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten, wird verzichtet, da keine Ereignisse in beiden Studien aufgetreten sind. Zusätzlich werden auch keine Effektschätzer für das PT „Hautirritationen“ als AESI berücksichtigt, da gemäß Operationalisierungen unterschiedliche Preferred Terms in die jeweiligen Studien gingen (siehe Kapitel 2.3.2).

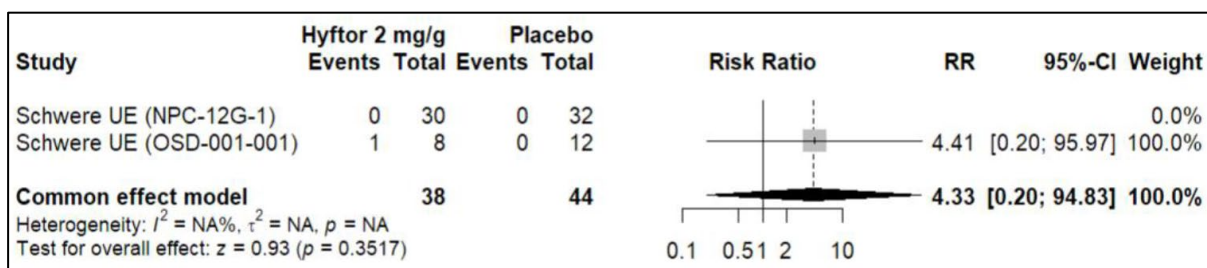


Abbildung 3: Schwere UE (Forest-Plots); Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001, SAS [18]

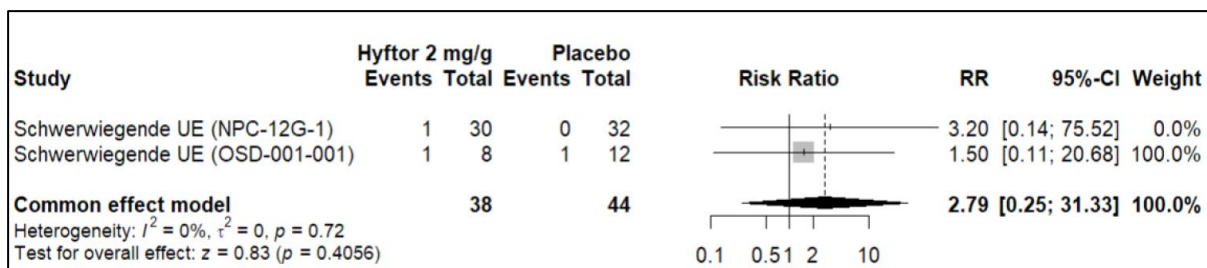


Abbildung 4: SUE (Forest-Plots); Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001, SAS [18]

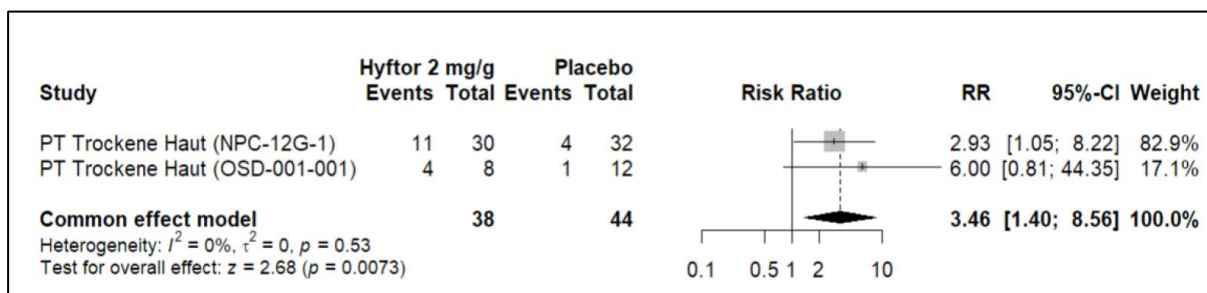


Abbildung 5: PT „Trockene Haut“ (Forest-Plots); Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001, SAS [18]

3.5.4 Studie NPC-12G-2

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf das SAS (N = 94). Alle UE wurden innerhalb der offenen Behandlungsphase (52 Wochen) und der sich daran anschließenden Follow-up-Phase (bis Woche 124) erhoben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnte nicht identifiziert werden. Die nachfolgend berichteten Ergebnisse beziehen sich auf den medianen Erfassungszeitraum von 792 Tagen (min; max: 6; 951).

In Tabelle 35 ist die Zusammenfassung der UE zum vorliegenden Datenschnitt 26.09.2018 in der Studie NPC-12G-2 dargestellt.

Tabelle 35: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie NPC-12G-2, SAS (Datenschnitt: 26.09.2018)

Studie NPC-12G-2 Zusammenfassung der UE	Alle¹⁾ N = 94 n (%)
UE	92 (97,9) ²⁾
Schwere UE	6 (6,4)
SUE	9 (9,6)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	2 (2,1)

¹⁾ In die Studie wurden 4 Kinder zwischen 3 und 5 Jahren eingeschlossen, die gemäß Zulassung nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

²⁾ Inkonsistente Angaben zum Dossier, Modul 4. Hier werden UE bei 86 von 94 Personen (91,5 %) berichtet.

Abkürzungen: SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei 10 % der Personen auftraten, sind in Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie NPC-12G-2, SAS (Datenschnitt: 26.09.2018)

Studie NPC-12G-2 UE mit Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Alle²⁾ N = 94 n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes³⁾	81 (86,2)
Trockene Haut	35 (37,2)
Akne	33 (35,1)
Ekzem	18 (19,1)
Kontaktdermatitis	15 (16,0)
Erythema	11 (11,7)
Pruritus	11 (11,7)
Dermatitis akneiform	10 (10,6)

Studie NPC-12G-2 UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ <i>Preferred Term</i>	Alle²⁾ N = 94 <i>n (%)</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (71,3)
Nasopharyngitis	49 (52,1)
Influenza	21 (22,3)
Follikulitis	10 (10,6)
Gastroenteritis	10 (10,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43 (45,7)
Stomatitis	18 (19,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41 (43,6)
Reizung an der Applikationsstelle	29 (30,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (28,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (25,5)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (19,1)
Augenerkrankungen	18 (19,1)
Untersuchungen	18 (19,1)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	11 (11,7)

¹⁾ MedDRA 20.1

²⁾ In die Studie wurden 4 Kinder zwischen 3 und 5 Jahren eingeschlossen, die gemäß Zulassung nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

³⁾ AESI: Symptome einer Hautirritation (wie z. B. Erythem, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme etc.).

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Bei 6 von 94 Personen (6,4 %) traten UE auf, die als "schwer" eingestuft wurden, darunter je ein Ereignis in Form einer Mykoplasmen-Pneumonie, Bewusstseinsverlust, Hirnödem, Pneumothorax, therapeutischer Embolisation und Korpus-Callosotomie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 9 von 94 Personen (9,6 %) wurden SUE dokumentiert, darunter Korpus-Callosotomie, Pharyngitis, Pneumothorax, Weisheitszahn-Entfernung, therapeutische Embolisation, Mykoplasmen-Pneumonie, beta-hämolytische Streptokokken-Infektion, falsche Verabreichungsart des Arzneimittels, Krampfanfall, Hirnödem und Strabismus.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

A priori wurden folgende AESI präspezifiziert: Symptome von Hautirritationen (wie z. B. Erythem, Papeln, Blasen, Erosionen und Ödeme). Diese traten bei 80 von 94 Personen (85,1 %) auf.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sirolimus

Sirolimus (Hyftor®) ist zugelassen für die von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibrome bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter [19]. Die Zulassung von Sirolimus erfolgte am 01.03.2018 [7]. Die gemäß Fachinformation empfohlene topische Dosierung von Sirolimus beträgt pro 50 cm² Läsion im Gesicht 125 mg Sirolimus-Gel (oder 0,5 cm, entsprechend 0,25 mg Sirolimus-Gel), welches zweimal täglich auf die betroffenen fazialen Angiofibromen aufgetragen werden soll. Falls sich kein Behandlungseffekt zeigt, sollte gemäß Fachinformation die Anwendung von Sirolimus nach 12 Wochen abgebrochen werden [19].

Für die Nutzenbewertung von Sirolimus legte der pU die pivotale Studie NPC-12G-1, die Langzeitstudie NPC-12G-2 und die Dosisescalationsstudie OSD-001-001 zum Wirkstoff vor. Für die Nutzenbewertung wurden alle drei Studien als bewertungsrelevant erachtet. Allerdings wurde aus der Dosisescalationsstudie OSD-001-001 nur die Kohorte mit der Dosierung von 0,2 % herangezogen, die gemäß der Fachinformation das entsprechende Dosisschema von Sirolimus umfasst [19]. In die Langzeitstudie NPC-12G-2 wurden zudem 4 Kinder eingeschlossen, die jünger als 6 Jahre sind und somit nicht der Zulassungspopulation von Sirolimus entsprechen. Auswertungen unter Nicht-Berücksichtigung dieser 4 Personen liegen nicht vor. Alle Studien wurden in Japan durchgeführt und umfassen ausschließlich japanische Personen. Die Multinationalität der Studie ist nicht gegeben.

4.2 Design und Methodik der Studien

4.2.1 Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2

Studiendesign

Bei der Studie NPC-12G-1 handelt es sich um eine multizentrische, stratifiziert-randomisierte (1:1), doppelblinde, Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Eingeschlossen wurden Kinder ≥ 3 Jahren und Erwachsene mit 3 oder mehr rötlichen Angiofibrom-Papeln (≥ 2 mm Durchmesser) und einer gesicherten TSC-Diagnose. Die Stratifizierung erfolgte nach Erwachsenen (≥ 19 Jahre) und Kindern/Jugendlichen (< 19 Jahre).

Die Studie besteht aus einer 4-wöchigen Screeningphase, einer 12-wöchigen Behandlungsphase und einer Follow-up-Phase von 4 Wochen. In der Studie erhielten die Personen als topische Therapie Sirolimus oder Placebo. Die Anwendung erfolgte morgens und abends über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen. Begleitmedikationen während der Studie mit z. B. mTOR-Inhibitoren und Tacrolimus sowie Dosisanpassungen bzw. -unterbrechungen waren nicht erlaubt.

Die Studie wurde in 9 Studienzentren in Japan durchgeführt. Der Einschluss der ersten Person in die Studie erfolgte am 25.12.2015, während die letzte Visite der letzten Person am 21.10.2016 war. Die Studie ist abgeschlossen. Der vorliegende finale Datenschnitt für die Nutzenbewertung ist der 21.10.2016.

Angaben zur medianen Behandlungsdauer liegen nicht vor. Die mittlere Behandlungsdauer zwischen beiden Studienarmen ist vergleichbar (Sirolimus: ca. 87 Tage; Placebo: ca. 86 Tage). Angaben zur medianen Beobachtungsdauer konnten nicht identifiziert werden. Die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte zu Woche 12.

Die Studie NPC-12G-2 ist eine offene, unkontrollierte, multizentrische Langzeitstudie. Eingeschlossen wurden Kinder ≥ 3 Jahre und Erwachsene mit Angiofibromen, hypomelanotischen Maculae oder mit TSC-assoziierte Plaques am Kopf und einer gesicherten TSC-Diagnose.

Die Studie besteht aus einer 4-wöchigen Screeningphase und einer Behandlungsphase, die gemäß Studienunterlagen bis zur Markteinführung von Sirolimus definiert war. In der Studie erhielten alle Personen als topische Therapie morgens und abends Sirolimus. In der Studie wurden keine Nicht-erlaubten Begleitmedikationen präspezifiziert. Hingegen war eine Dosisanpassung beim Auftreten von UE möglich, wenn das Prüfpersonal dem zustimmte (siehe Seite 15).

Die Studie wurde in 10 Studienzentren in Japan durchgeführt. Der Einschluss der ersten Person in die Studie erfolgte am 03.02.2016, während die letzte Visite der letzten Person am 26.09.2018 war. Die Studie ist abgeschlossen. Der vorliegende finale Datenschnitt für die Nutzenbewertung ist der 26.09.2018.

Die mediane Behandlungsdauer lag bei 792 Tagen (min; max: 6; 951). Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte war zu Woche 52 präspezifiziert, während im Studienbericht ergänzt wurde, dass die Sicherheitsendpunkte bis zu 951 Tagen (> 104 Wochen) ausgewertet wurden. Zu Woche 52 liegen keine Angaben zur medianen Behandlungsdauer oder Beobachtungsdauer vor.

Einschränkend sei erwähnt, dass eine Beurteilung eines Behandlungseffekts während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Sinne einer Symptomverbesserung der fazialen Angiofibrome möglich ist, die Behandlungsdauer jedoch nicht geeignet ist, um Aussagen hinsichtlich einer langfristigen Symptom- oder Lebensqualitätsverbesserung sowie von langfristigen Nebenwirkungen ableiten zu können.

Studienpopulation

In die Studie NPC-12G-1 wurden insgesamt 62 Personen eingeschlossen und randomisiert (Sirolimus-Behandlungsarm: N = 30, Placebo-Behandlungsarm: N = 32). Alle 62 Personen bilden das FAS und das SAS. Das mediane Alter war zu Studienbeginn im Sirolimus- und im Placebo-Behandlungsarm vergleichbar und lag bei etwa 20 Jahren. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Personen waren in beiden Studienarmen über 18 Jahre. Insgesamt waren 17 bzw. 13 von 30 Personen im Sirolimus-Behandlungsarm Erwachsene bzw. Kinder und 18 bzw. 14 von 32 Personen im Placebo-Behandlungsarm Erwachsene bzw. Kinder. Eine genetische Diagnose lag bei einer Person im Placebo-Behandlungsarm vor, wobei in diesem einen Fall eine TSC1-Mutation nachgewiesen werden konnte. 21 Personen (70 %) im Sirolimus-Behandlungsarm und 16 Personen (50 %) im Placebo-Behandlungsarm hatten Epilepsie. Eine Vorbehandlung mit einem mTOR-Inhibitor erhielten mehr Personen im Placebo- als im Sirolimus-Behandlungsarm (11 vs. 7 Personen). Alle Personen in beiden Behandlungsarmen hatten mehr als 3 Angiofibrome oder fibröse Stirnplaques.

In die Studie NPC-12G-2 wurden insgesamt 95 Personen, darunter alle Personen aus der Studie NPC-12G-1 (N = 62, Sirolimus-Behandlungsarm: N = 30, Placebo-Behandlungsarm: N = 32) und 33 neu registrierte Personen, eingeschlossen. Sirolimus erhalten haben letztendlich 94 Personen, wonach eine Person aus der Studie NPC-12G-1 ausgeschlossen wurde. Ob diese Person mit Sirolimus vorbehandelt war oder nicht, konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Alle 94 Personen bilden das SAS, während eine Person für das FAS ausgeschlossen wurde, da diese nicht den präspezifizierten Definitionskriterien des FAS entsprach (siehe Kapitel 2.4). Aus welchem Patientenkollektiv diese Person ausgeschlossen wurde, konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Im Dossier, Modul 4, ist berichtet, dass die Personen, die zuvor mit Sirolimus in der Studie NPC-12G-1 behandelt wurden, im Median 28 Tage (min; max: 21; 155) behandlungsfrei waren, bevor diese in der einarmigen Studie NPC-12G-2 behandelt wurden. Die mittlere Behandlungsdauer lag in der Studie NPC-12G-1 im Sirolimus-Behandlungsarm bei ca. 87 Tagen und im Placebo-Behandlungsarm bei ca. 86 Tagen. Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer liegen nicht vor. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob eine präspezifizierte behandlungsfreie Zeit

für die vorbehandelten Personen der Studie NPC-12G-1, bevor sie in der Studie NPC-12G-2 weiterbehandelt wurden, geplant war. Es kann abschließend nicht beurteilt werden, inwieweit die 4-wöchige Therapieunterbrechung einen möglichen Einfluss auf das klinische und symptomatische Erscheinungsbild der fazialen Angiofibrome hat und ob folglich die Personen weiterhin als vorbehandelt gelten. In den Studienunterlagen liegen hierzu keine Informationen vor. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der Tatsache, dass sich aus einarmigen Studien keine vergleichenden Aussagen ableiten lassen, wurde auf eine differenzierte Darstellung des Studienkollektivs nach vorbehandelten und nicht vorbehandelten Personen für die vorliegende Nutzenbewertung verzichtet.

Das mediane Alter zu Studienbeginn lag in der Studie NPC-12G-2 für die 93 Personen bei 17 Jahren. Bei Studieneinschluss waren 4 Personen zwischen 3 und 5 Jahre alt, was gemäß Fachinformation nicht der Zulassung von Sirolimus entspricht [19]. Eine genetische Diagnose lag bei insgesamt 4 Personen vor, wobei in einem Fall eine TSC1-Mutation nachgewiesen werden konnte. Eine intellektuelle Beeinträchtigung wiesen 43 Personen (46,2 %) auf, 59 (63,4 %) hatten Epilepsie. Gemäß Studienprotokoll wurden keine Nicht-erlaubten Begleitmedikationen präspezifiziert. So erhielten während der Studie 19 Personen (20,4 %) eine Begleitbehandlung mit einem mTOR-Inhibitor und 3 Personen erhielten einen externen Tacrolimus. Inwieweit die gleichzeitige orale und topische Applikation mit einem mTOR-Inhibitor bei diesem Patientenkollektiv zu einem möglichen Einfluss auf die Behandlung und Wirksamkeit führte, lässt sich abschließend nicht beurteilen.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential in der Studie NPC-12G-1 wird während der verblindeten Behandlungsphase von 12 Wochen als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential der Studie NPC-12G-2 wird aufgrund des offenen und unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

4.2.2 Studie OSD-001-001

Studiendesign

Bei der Studie OSD-001-001 handelt es sich um eine multizentrische, stratifiziert-randomisierte (2:1), doppelblinde, Dosisescalationsstudie im Parallelgruppendesign. Für die Nutzenbewertung wird lediglich die Kohorte (N = 20) mit der Dosierung von 0,2 % (entspricht 2 mg) berücksichtigt, die das zulassungskonforme Dosisschema von Sirolimus umfasst [19]. Eingeschlossen wurden Kinder ≥ 3 Jahren und Erwachsene bis einschließlich 65 Jahren mit 3 oder mehr rötlichen Angiofibrompapeln (≥ 2 mm Durchmesser) und einem Rötungsgrad von ≥ 2 sowie einer gesicherten TSC-Diagnose. Die Stratifizierung erfolgte nach Erwachsenen (≥ 19 Jahre) und Kindern/Jugendlichen (< 19 Jahre).

Die Studie besteht aus einer 4-wöchigen Screeningphase, einer 12-wöchigen Behandlungsphase und einer Follow-up-Phase von 4 Wochen. In der Studie erhielten die Personen als topische Therapie Sirolimus oder Placebo. Die Anwendung erfolgte morgens und abends über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen. Eine Begleitbehandlung mit mTOR-Inhibitoren und Tacrolimus war während der Studie nicht erlaubt.

Die Studie wurde in einem Studienzentrum in Japan durchgeführt. Der Einschluss der ersten Person in die Studie erfolgte am 10.12.2013, während die letzte Visite der letzten Person am 17.07.2014 war. Die Studie ist abgeschlossen. Der vorliegende finale Datenschnitt für die Nutzenbewertung ist der 30.09.2014.

Die mediane Behandlungsdauer lag bei den Erwachsenen und Kindern zwischen 82 und 85 Tagen. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer und zu möglichen Dosisanpassungen bzw. -unterbrechungen liegen nicht vor.

Die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte zu Woche 12.

Einschränkend sei erwähnt, dass eine Beurteilung eines Behandlungseffekts während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Sinne einer Symptomverbesserung der fazialen Angiofibrome möglich ist, die Behandlungsdauer jedoch nicht geeignet ist, um Aussagen hinsichtlich einer langfristigen Symptom- oder Lebensqualitätsverbesserung sowie von langfristigen Nebenwirkungen ableiten zu können.

Studienpopulation

Das mediane Alter bei den Erwachsenen lag zu Studienbeginn in der Studie OSD-001-001 im Sirolimus-Behandlungsarm bei 27,5 Jahren und im Placebo-Behandlungsarm bei 28,5 Jahren. Alle erwachsenen Personen waren im Sirolimus-Behandlungsarm weiblich, im Placebo-Behandlungsarm war das Geschlecht gleich verteilt. Das mediane Alter bei den Kindern lag zu Studienbeginn im Sirolimus-Behandlungsarm bei 9,5 Jahren und im Placebo-Behandlungsarm bei 8 Jahren. Im Sirolimus-Behandlungsarm war das älteste Kind 17 Jahre alt und 13 Jahre im Placebo-Behandlungsarm.

Für die Erwachsenen und Kinder in den jeweiligen Behandlungsarmen finden sich keine Angaben zu den häufigsten Haupt- und Nebenmerkmalen des TSC.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential in der Studie OSD-001-001 wird während der verblindeten Behandlungsphase von 12 Wochen als gering bewertet.

4.3 Mortalität

Bei fazialen Angiofibromen handelt es sich um ein Hauptsymptom, das im Rahmen des TSC auftreten kann. Die Zulassung von Sirolimus umfasst die Behandlung dieser fazialen Angiofibrome, die per se benigne Hauttumore darstellen.

Todesfälle wurden in allen drei Studien im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Bis zu den jeweiligen Datenschnitten 21.10.2016 (NPC-12G-1), 26.09.2018 (NPC-12G-2) und 30.09.2014 (OSD-001-001) sind keine Todesfälle aufgetreten.

4.4 Morbidität

In der Kategorie „Morbidität“ liegen keine für die Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte vor. Nähere Informationen sind Kapitel 2.3.2 zu entnehmen.

4.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in den Studien NPC-12G-1 und NPC-12G-2 mittels der Messinstrumente DLQI und CDLQI erfasst, wobei der DLQI für Personen ≥ 16 Jahre und der CDLQI für Personen < 16 Jahren herangezogen wurde. Der pU zieht die Daten zur Lebensqualität nicht für sein Dossier heran. Gründe hierfür werden nicht genannt.

Der Gesamtscore (0–30 Punkte) – ein höherer Wert entspricht einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität – wurde im Vergleich von Baseline zu Woche 12 (Studie NPC-12G-1) und zu

Woche 52 (Studie NPC-12G-2) als mittlere Veränderungen angegeben. Im Ergebnis zeigt sich in beiden Studien bereits zu Baseline keine wesentliche Beeinträchtigung in der Lebensqualität (siehe Kapitel 3.4).

Für die Studie NPC-12G-1 wird das Verzerrungspotential der Lebensqualität insgesamt als unklar bewertet. Aus den Ergebnissen lassen sich keine Aussagen zum Behandlungseffekt auf die Lebensqualität schließen, da die Personen bereits zu Studienbeginn kaum Einschränkungen in ihrer Lebensqualität aufwiesen. Zudem liegen nur für 54 von 62 Personen (87,1 %) Daten für den DLQI und CLDQI zu Baseline und Woche 12 vor. Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor. Darüber hinaus ist der verwendete statistische Test (Wilcoxon-Rangsummentest) geeignet, um einen statistischen Unterschied zu testen, jedoch nicht, um das Ausmaß des Behandlungseffekts beurteilen zu können.

Aufgrund des unkontrollierten Designs der Studie NPC-12G-2 wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als hoch bewertet. Es lassen sich keine Aussagen hinsichtlich möglicher Langzeiteffekte von Sirolimus auf die Lebensqualität ableiten.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit von Sirolimus beziehen sich für die Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001 auf UE, die ab Verabreichung der Studienmedikation über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen bis zu 4 Wochen nach der letzten Dosis aufgetreten sind. In der Studie NPC-12G-2 erfolgte die Behandlung bis Markteinführung von Sirolimus, sodass Daten bis zu Woche 104 vorliegen und dargestellt wurden. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen in der vorliegenden Indikation der fazialen Angiofibrome vor.

Die mittlere Behandlungsdauer in der Studie NPC-12G-1 lag im Sirolimus-Behandlungsarm bei ca. 87 Tagen (SD: 3,45) und im Placebo-Behandlungsarm bei ca. 86 Tagen (SD: 4,08). Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnten nicht identifiziert werden. Aus den Informationen zur mittleren Behandlungsdauer und den nicht aufgetretenen Abbruchraten ergeben sich keine Hinweise auf Unterschiede. Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Sirolimus im Auftreten von UE gegenüber Placebo für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und dem PT „Trockene Haut“. Bei 24 Personen im Sirolimus-Behandlungsarm (80 %) und bei 15 Personen im Placebo-Behandlungsarm (46,9 %) wurden Symptome von Hautirritationen, welche als AESI präspezifiziert wurden, berichtet (RR: 1,71 (95%-KI: [1,13; 2,57]; p = 0,0106)).

In der Studie OSD-001-001 konnten keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE identifiziert werden. Zudem fehlen Angaben zur medianen Behandlungsdauer oder Beobachtungsdauer für die gesamte Population (Kinder und Erwachsene) (siehe Tabelle 26). Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sirolimus gegenüber Placebo für das AESI „Symptome von Hautirritationen“ (RR: 3,50 (95%-KI: [1,27; 9,65]; p = 0,0154).

Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnten in der Studie NPC-12G-2 nicht identifiziert werden. Die berichteten Ergebnisse beziehen sich auf den medianen Erfassungszeitraum von 792 Tagen (min; max: 6; 951). Aufgrund des unkontrollierten Designs wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet. Es lassen sich keine Aussagen hinsichtlich möglicher Langzeiteffekte von Sirolimus auf die Sicherheit ableiten.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Sirolimus ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von mit tuberöser Sklerose assoziierten fazialen Angiofibromen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter [19]. Die Nutzenbewertung von Sirolimus basiert auf der Zulassungsbegründenden Studie NPC-12G-1 sowie der Studie OSD-001-001 und der Langzeitstudie NPC-12G-2. Bei der Studie NPC-12G-1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppensdesign und bei der Studie OSD-001-001 um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-I/II-Studie bei Kindern und Erwachsenen mit Hautläsionen im Zusammenhang mit TSC. Für die Nutzenbewertung wurde aus der Studie OSD-001-001 lediglich die Kohorte mit der Dosierung von 0,2 % (entspricht 2 mg) herangezogen, die gemäß Fachinformation die zugelassene Dosierung von Sirolimus umfasst. Studie NPC-12G-2 ist eine offene, unkontrollierte, multizentrische Langzeitstudie, in die Personen aus Studie NPC-12G-1 sowie neu registrierte Kinder und Erwachsene mit Hautläsionen im Zusammenhang mit TSC eingeschlossen waren.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Sirolimus ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende, Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 37: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien NPC-12G-1 und OSD-001-001

Studien NPC-12G-1 ¹⁾ und OSD-001-001 ¹⁾ Darstellung der Ergebnisse	Sirolimus			Placebo			Intervention vs. Kontrolle	Effekt
Mortalität								
Es sind keine Todesfälle aufgetreten.							k. A.	\leftrightarrow
Morbidität								
Es liegen keine für die Nutzenbewertung berücksichtigten Ergebnisse vor. ²⁾								n. b.
Lebensqualität								
DLQI- und CDLQI-Gesamtscore	<i>N³⁾</i>	<i>Baseline MW (SD)</i>	<i>Veränd. zu Baseline MW (SD)</i>	<i>N³⁾</i>	<i>Baseline MW (SD)</i>	<i>Veränd. zu Baseline MW (SD)</i>	<i>p-Wert⁴⁾</i>	
NPC-12G-1⁵⁾								
< 16 Jahre ⁶⁾ (CDLQI) ⁷⁾	10	1,2 (1,55)	-0,4 (2,07)	10	0,8 (0,92)	0,1 (1,91)	0,64	\leftrightarrow
≥ 16 Jahre ⁶⁾ (DLQI) ⁷⁾	16	2,1 (4,65)	-0,1 (3,43)	18	2,4 (3,16)	-0,9 (2,49)	0,08	\leftrightarrow
OSD-001-001	Der Endpunkt wurde nicht erhoben							-

Studien NPC-12G-1 ¹⁾ und OSD-001-001 ¹⁾ Darstellung der Ergebnisse	Sirolimus		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	Effekt
Sicherheit						
	N ²⁾	Ereignisse, n (%)	N ²⁾	Ereignisse, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾	
Schwere UE						
NPC-12G-1 ⁵⁾	30	0	32	0	k. A.	↔
OSD-001-001 ⁹⁾	8	1 (12,5)	12	0	4,41 [0,20; 95,97]; 0,34	↔
Meta-Analyse ¹⁰⁾	38	1 (2,6)	44	0	4,33 [0,20; 94,83]; 0,35	↔
SUE						
NPC-12G-1 ⁵⁾	30	1 (3,3)	32	0	3,20 [0,14; 75,52]; 0,47	↔
OSD-001-001 ⁹⁾	8	1 (12,5)	12	1 (8,3)	1,50 [0,11; 20,68]; 0,76	↔
Meta-Analyse ¹⁰⁾	38	2 (5,3)	44	1 (2,3)	2,79 [0,25; 31,33]; 0,41	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte						
NPC-12G-1 ⁵⁾	30	0	32	0	k. A.	↔
OSD-001-001 ⁹⁾	8	0	12	0	k. A.	↔
Meta-Analyse ¹⁰⁾	38	0	44	0	k. A.	↔

¹⁾ Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf das Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase.

²⁾ Aufgrund von fehlender Patientenrelevanz und Limitationen der Validierung des Instruments wurde der Endpunkt „Verbesserung der Angiofibrome gemäß IFA“ nur ergänzend berichtet.

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung.

⁴⁾ Wilcoxon-Rangsummentest.

⁵⁾ Datenschnitt: 21.10.2016.

⁶⁾ Alter zum Zeitpunkt der ersten Visite (Screening).

⁷⁾ DLQI- und CLDQI-Gesamtscore (0–30 Punkte) berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte. Ein höherer Wert entspricht einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität.

⁸⁾ Post-hoc-Angaben aus dem Dossier, Modul 4. Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5).

⁹⁾ Datenschnitt 30.09.2014; Angabe aus dem Dossier, Modul 4. In den Studienunterlagen konnten keine Angaben identifiziert werden.

¹⁰⁾ Annahme eines Modells mit festen Effekten. Die Mantel-Haenszel-Methode wurde ohne Kontinuitätskorrektur als Pooling-Methode angewendet.

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IFA: Index for Facial Angiofibromas; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert, n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 38: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie NPC-12G-2

Studie NPC-12G-2 ¹⁾ Darstellung der Ergebnisse		Sirolimus N = 93 ²⁾		
Mortalität				
Es sind keine Todesfälle aufgetreten.				
Morbidität				
Es liegen keine Ergebnisse vor.				
Lebensqualität³⁾⁴⁾				
DLQI- und CDLQI- Gesamtscore	<i>N</i> ⁵⁾	Baseline <i>MW (SD)</i>	<i>N</i> ⁶⁾	Veränderung zu Woche 52 <i>MW (SD)</i>
< 16 Jahre ⁷⁾ (CDLQI) ⁸⁾	37	0,7 (1,08)	33	0,0 (1,52)
≥ 16 Jahre ⁷⁾ (DLQI) ⁸⁾	46	1,4 (2,67)	40	-0,5 (2,19)
Sicherheit³⁾⁹⁾				
	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		
Schwere UE	94	6 (6,4)		
SUE	94	9 (9,6)		
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	94	2 (2,1)		

¹⁾ Datenschnitt: 26.09.2018.

²⁾ Das FAS umfasst 93 Personen. Eine Person in der Studie NPC-12G-2 wurde aus dem FAS ausgeschlossen; Grund war der Rückzug der Einverständniserklärung zum Zeitpunkt der zweiten Visite (4 Wochen nach Studienbeginn).

³⁾ In die Studie wurden 4 Kinder zwischen 3 und 5 Jahren eingeschlossen, die gemäß Zulassung nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

⁴⁾ Auswertung erfolgt im FAS zu Woche 52.

⁵⁾ Anzahl Personen mit Daten zu Baseline.

⁶⁾ Anzahl Personen in der Auswertung zu Woche 52.

⁷⁾ Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung.

⁸⁾ DLQI- und CDLQI-Gesamtscore (0–30 Punkte) berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte. Ein höherer Wert entspricht einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität.

⁹⁾ Auswertung erfolgt im SAS. Ergebnisse beziehen sich auf den medianen Erfassungszeitraum von 792 Tagen (min; max: 6; 951).

Abkürzungen: CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert, SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY.** The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159(5):997-1035.
2. **Department of Dermatology, Osaka University.** 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); clinical study report [unveröffentlicht]. 25.03.2015.
3. **Department of Dermatology, Osaka University.** 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); clinical study report amendment [unveröffentlicht]. 08.09.2021.
4. **Department of Dermatology, Osaka University.** 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); protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 01.04.2014.
5. **Department of Dermatology, Osaka University.** 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); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 25.04.2014.
6. **Dill PE, Bessis D, Guidi B, Hadj-Rabia S, Itin P, Koenig MK, et al.** Validation of the Index for facial angiofibromas: a new scoring tool to assess facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 2022;87(6):1448-1450.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Hyftor: European public assessment report EMEA/H/C/005896/0000 [online]. 08.06.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 30.10.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report .pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hyftor-epar-public-assessment-report.pdf).
8. **Finlay AY, Khan GK.** Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-216.
9. **Nobelpharma.** A long-term study of NPC-12G gel in patients with skin lesions associated with tuberous sclerosis complex; study NPC-12G-2, clinical study protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 09.10.2015.
10. **Nobelpharma.** A long-term study of NPC-12G gel in patients with skin lesions associated with tuberous sclerosis complex; study NPC-12G-2, clinical study report [unveröffentlicht]. 08.04.2019.
11. **Nobelpharma.** A long-term study of NPC-12G gel in patients with skin lesions associated with tuberous sclerosis complex; study NPC-12G-2, clinical study report addendum version 1.1 [unveröffentlicht]. 06.08.2019.
12. **Nobelpharma.** A long-term study of NPC-12G gel in patients with skin lesions associated with tuberous sclerosis complex; study NPC-12G-2, statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 13.11.2017.
13. **Nobelpharma.** A Phase 3 study of NPC-12G gel in patients with skin lesions associated with tuberous sclerosis complex; study NPC-12G-1, clinical study report [unveröffentlicht]. 22.09.2017.

14. **Nobelpharma.** A Phase 3 study of NPC-12G gel in patients with skin lesions associated with tuberous sclerosis complex; study NPC-12G-1, clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 10.02.2021.
15. **Nobelpharma.** A Phase III study of NPC-12G in patients with angiofibroma associated with tuberous sclerosis; study NPC-12G-1, statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 10.09.2020.
16. **Nobelpharma.** A Phase III study of NPC-12G in patients with skin lesions associated with tuberous sclerosis complex; study NPC-12G-1, study protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 11.10.2016.
17. **Northrup H, Krueger DA.** Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):243-254.
18. **Plusultra pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Sirolimus 2 mg/g Gel (Hyftor), 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 [unveröffentlicht]. 17.08.2023
19. **Plusultra pharma.** Hyftor 2 mg/g Gel [online]. Berlin (GER): 06.2023. [Zugriff: 30.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang

Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome

Studie NPC-12G-1

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt „kombinierte Verbesserung der Angiofibrome“ der Studie NPC-12G-1 finden sich in Tabelle 39 und Tabelle 40.

Tabelle 39: Verteilung der kombinierten Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß IRC; Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)

Studie NPC-12G-1 Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12¹⁾	Sirolimus N = 30	Placebo N = 32
Scoring	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
3 = deutlich verbessert	5 (16,7)	0
2 = verbessert	13 (43,3)	0
1 = leicht verbessert	11 (36,7)	5 (15,6)
0 = unverändert	1 (3,3)	26 (81,3)
-1 = leicht exazerbiert	0	0
-2 = exazerbiert	0	0
Nicht bewertet	0	1 (3,1)

¹⁾ Kombiniertes Endpunkt besteht aus den Einzelkomponenten: Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome, beurteilt anhand der Pantone-Farbskala durch das IRC (nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review-Komitee.

Tabelle 40: Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 gemäß IRC; Studie NPC-12G-1, FAS (Datenschnitt: 21.10.2016)

Studie NPC-12G-1 Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12¹⁾	Sirolimus N = 30	Placebo N = 32	RR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Scoring	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Kombinierte Verbesserung³⁾ der Angiofibrome (kombinierter Endpunkt)			
3 = deutlich verbessert	18 (60,0)	0	39,43 [2,48; 626,22]; 0,0092
2 = verbessert			
Verbesserung³⁾ in der Größe der Angiofibrome			
3 = deutlich verbessert	18 (60,0)	1 (3,1)	19,20 [2,73; 135,10]; 0,0030
2 = verbessert			
Verbesserung³⁾ in der Rötung der Angiofibrome			
3 = deutlich verbessert	12 (40,0)	0	26,64 [1,65; 430,79]; 0,0208
2 = verbessert			

¹⁾ Kombiniertes Endpunkt besteht aus den Einzelkomponenten: Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome, beurteilt anhand der Pantone-Farbskala durch das IRC (nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2).

²⁾ Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur.

³⁾ Die Verbesserung wird gegenüber Studienbeginn beurteilt und ist definiert als das Erreichen eines Scores von 2 (verbessert) oder 3 (deutlich verbessert).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Studie OSD-001-001

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt „Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome“ der Studie OSD-001-001 finden sich in Tabelle 41 und Tabelle 42. Die Beurteilung der Größe und der Rötung der Angiofibrome erfolgt ausschließlich auf Basis der 3 größten Tumoren an voneinander entfernten Stellen aus isolierten Papeln mit einem Längsdurchmesser von mindestens 2 mm. Das Scoring in den Studienunterlagen differiert von den Angaben aus dem Studienprotokoll (siehe Kapitel 2.3.2.).

Tabelle 41: Verteilung der kombinierten Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 durch das Prüfpersonal; Studie OSD-001-001, FAS (Datenschnitt: 30.09.2014)

Studie OSD-001-001 Kombinierte Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12¹⁾	Sirolimus N = 8	Placebo N = 12
Scoring²⁾	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
4	0	0
3,5	0	0
3	2 (25,0)	0
2,5	0	1 (8,3)
2	1 (12,5)	0
1,5	5 (62,5)	2 (16,7)
1	0	1 (8,3)
0,5	0	2 (16,7)
0	0	2 (16,7)
-0,5	0	0
-1	0	3 (25,0)
-1,5	0	0
-2	0	1 (8,3)

¹⁾ Kombiniertes Endpunkt besteht aus den Einzelkomponenten: Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome, beurteilt anhand der Pantone-Farbskala durch das Prüfpersonal (nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2.).

²⁾ Scoring gemäß Dossier, Modul 4: 4 (= deutlich verbessert in Größe u. Rötung) bis -2 (= exazerbiert in Größe u. Rötung).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set.

Tabelle 42: Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12 durch das Prüfpersonal; Studie OSD-001-001, FAS (Datenschnitt: 30.09.2014)

Studie OSD-001-001 Verbesserung der Angiofibrome zu Woche 12¹⁾	Sirolimus N = 8	Placebo N = 12	RR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Scoring	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Kombinierte Verbesserung³⁾ der Angiofibrome (kombinierter Endpunkt)			
Score von 1,5 oder höher	8 (100)	3 (25,0)	3,57 [1,47; 8,69]; 0,0050
Verbesserung³⁾ in der Größe der Angiofibrome			
Score von 1,5 oder höher	7 (87,5)	3 (25,0)	3,50 [1,26; 9,65]; 0,0155
Verbesserung³⁾ in der Rötung der Angiofibrome			
Score von 1,5 oder höher	4 (50,0)	0	13,24 [0,81; 215,23]; 0,0695

¹⁾ Kombiniertes Endpunkt besteht aus den Einzelkomponenten: Verbesserung in der Größe der Angiofibrome und Verbesserung in der Rötung der Angiofibrome, beurteilt anhand der Pantone-Farbskala durch das Prüfpersonal (nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2).

²⁾ Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Nullzellenkorrektur.

³⁾ Im Dossier, Modul 4, wird vom pU post hoc festgelegt, dass die Verbesserung zu Woche 12 gegenüber Studienbeginn beurteilt wird als das Erreichen eines Scores von 1,5 (verbessert) oder höher.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.