

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osilodrostat (endogenes Cushing-Syndrom)

Vom 7. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 7. Januar 2021 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 21. Januar 2021 (BAnz AT 23.02.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Osilodrostat wie folgt ergänzt:**

Osilodrostat

Beschluss vom: 7. Januar 2021
In Kraft getreten am: 7. Januar 2021
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Januar 2020):

Isturisa wird angewendet zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.01.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Osilodrostat:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Vorteil bei der Normalisierung des mittleren freien Cortisols im 24h-Urin (mUFC, Vollständige Response)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Nachteile bei einzelnen spezifischen UE
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie C2301²: Osilodrostat vs. Placebo (Randomized-Withdrawal-Periode)

Mortalität

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamt- mortalität	36	0 (0)	34	0 (0)	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Oktober 2020) bzw. des Amendments (vom 9. Dezember 2020), sofern nicht anders indiziert.

² Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode der Studie C2301: 8-wöchiger Vergleich von Osilodrostat vs. Placebo.

Morbidität

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c,f}
mUFC-Response					
Vollständige Response ^{d,e} zu Woche 34	36	33 (91,7)	34	16 (47,1)	RR = 1,95 [1,35; 2,82]; p < 0,001 AD = 44,6 %
EQ-5D-VAS					
Keine Daten ^g					
BDI-II					
Keine Daten ^g					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^{c,f}
CushingQoL					
Keine Daten ^g					

Nebenwirkungen

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	36	26 (72,2)	34	23 (67,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	36	2 (5,6)	34	1 (2,9)	RR = 1,89 [0,18; 19,89]; p = 0,609
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
	36	2 (5,6)	34	3 (8,8)	RR = 0,63 [0,11; 3,54]; p = 0,612
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	36	0 (0)	34	2 (5,9)	n.b.
UE mit einer Inzidenz ≥ 10 %ⁱ					
MedDRA-Systemorganklasse					
Preferred Term					
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts	36	8 (22,2)	34	5 (14,7)	RR = 1,51 [0,55; 4,17]; p = 0,433 ^h
Nausea	36	4 (11,1)	34	0 (0)	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	36	6 (16,7)	34	5 (14,7)	RR = 1,13 [0,38; 3,37]; p = 0,833 ^h
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36	5 (13,9)	34	7 (20,6)	RR = 0,67 [0,24; 1,92]; p = 0,471 ^h
Unter- suchungen	36	7 (19,4)	34	3 (8,8)	RR = 2,20 [0,62; 7,84]; p = 0,224 ^h
UE von besonderem Interesse^j					
UE im Zusammenhang mit Hypo- cortisolismus	36	3 (8,3)	34	1 (2,9)	RR = 2,83 [0,31; 25,93]; p = 0,363
UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennieren- hormon- Vorläufer(n)	36	2 (5,6)	34	1 (2,9)	RR = 1,89 [0,18; 19,89]; p = 0,609

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^b		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
<p>a. Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Osilodrostat-Arm randomisiert wurden, in dem Osilodrostat bis Woche 34 kontrolliert verabreicht wurde und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die den Randomisierungskriterien zu Woche 26 entsprachen und zum Placebo-Arm bis Woche 34 randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der RW-Periode erhielten.</p> <p>c. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>d. Vollständige Response ist definiert als mUFC ≤ ULN ohne Therapieabbruch in der RW-Periode. Eine Dosiserhöhung in der randomisierten Periode führte nicht zur Einstufung als Non-Responder. Fehlende Werte wurden als Non-Response gewertet. Es liegen jedoch keine Informationen zum Anteil an fehlenden Werten vor (siehe Tabelle 8 der Nutzenbewertung).</p> <p>e. Datenquelle: Modul 4.</p> <p>f. 95%-KI basieren auf der exakten Clopper-Pearson-Methode, p-Werte basieren auf dem exakten Test nach Fisher.</p> <p>g. Aufgrund fehlender Nachvollziehbarkeit der Auswertungen und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 können keine Ergebnisse für die vergleichende Studienphase herangezogen werden.</p> <p>h. Datenquelle: Modul 4. Es liegen keine Angaben zu den verwendeten statischen Methoden vor.</p> <p>i. UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % während der Randomized-Withdrawal-Periode.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CushingQoL = Cushing's Disease Health-Related Quality of Life; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mUFC = mittleres freies Cortisol im Urin; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RAS = Randomized Analysis Set; RR = Relatives Risiko; RW = Randomized Withdrawal; SASR = Safety Analysis Set Randomized; SD = Standardabweichung; (S)UE = (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN = obere Grenze des Normalbereichs; vs. = versus.</p>					

Studie C2301³: Osilodrostatbehandlung (nichtvergleichende Auswertung über den gesamten Studienverlauf)

Mortalität

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität	137	2 (1,5)

Morbidität

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Vollständige mUFC-Response^{g,h} zu Woche 48	137	91 (66,4)
	N	MW (SD)
EQ-5D-VAS^b zu Woche 48 Absoluter Wert zu Woche 48 Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline	109	72,7 (17,90) 9,8 (17,24)
BDI-II^c zu Woche 48 Absoluter Wert zu Woche 48 Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline	110	10,7 (10,66) -5,8 (9,45)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a	
	N	MW (SD)
CushingQoL^d zu Woche 48		
<i>Gesamtscore</i> Absoluter Wert zu Woche 48 Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline	110	58,3 (21,28) 14,1 (16,86)
<i>Subskala „Psychosocial Issues“</i> Absoluter Wert zu Woche 48 Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline	110	57,9 (22,35) 12,7 (17,39)
<i>Subskala „Physical Problems“</i>	110	

³ Nichtvergleichende Auswertung über den gesamten Studienverlauf der Studie C2301. Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat. Patientinnen und Patienten, die während der RW-Periode Placebo erhielten, gehen zu den jeweiligen Zeitpunkten mit all ihren Daten ein – unabhängig, ob sie zu diesem Zeitpunkt Osilodrostat oder Placebo erhielten. Die mediane Behandlungsdauer mit Osilodrostat betrug 130 Wochen.

Absoluter Wert zu Woche 48 Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline		59,5 (24,28) 18,3 (21,99)
--	--	------------------------------

Nebenwirkungen

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^{e,f} (%)	
Unerwünschte Ereignisse			
UE CTCAE-Grad ≥ 3	137	83 (60,6)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
SUE	137	55 (40,1)	
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen			
UE, das zum Therapieabbruch führte	137	25 (18,2)	
UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % und schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 %			
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	N	Alle Schweregrade n (%)	Schweregrad ≥ 3 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	137	22 (16,1)	-
Anämie	137	15 (10,9)	-
Herzerkrankungen	137	26 (19,0)	-
Endokrine Erkrankungen	137	74 (54,0)	17 (12,4)
Nebenniereninsuffizienz	137	40 (29,2)	-
Glucocorticoid-Defizienz	137	28 (20,4)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	137	99 (72,3)	15 (10,9)
Übelkeit	137	62 (45,3)	-
Erbrechen	137	34 (24,8)	-
Durchfall	137	27 (19,7)	-
Bauchschmerzen	137	18 (13,1)	-
Dyspepsie	137	15 (10,9)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	137	95 (69,3)	-
Fatigue	137	45 (32,8)	-
Asthenie	137	27 (19,7)	-
Periphere Ödeme	137	22 (16,1)	-

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^{e,f} (%)	
Pyrexie	137	21 (15,3)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	137	100 (73,0)	13 (9,5)
Nasopharyngitis	137	33 (24,1)	-
Influenza	137	26 (19,0)	-
Infektion der Harnwege	137	25 (18,2)	-
Infektion der oberen Atemwege	137	14 (10,2)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	137	42 (30,7)	8 (5,8)
Untersuchungen	137	86 (62,8)	18 (13,1)
Blut-Corticotropin erhöht	137	28 (20,4)	-
Hormonspiegel anormal	137	18 (13,1)	-
Blut-Testosteron erhöht	137	16 (11,7)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	137	65 (47,4)	15 (10,9)
Verringerter Appetit	137	22 (16,1)	-
Hypokalämie	137	18 (13,1)	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	137	30 (21,9)	12 (8,8)
Erkrankungen des Nervensystems	137	81 (59,1)	12 (8,8)
Kopfschmerzen	137	50 (36,5)	-
Schwindel	137	26 (19,0)	-
Psychiatrische Erkrankungen	137	45 (32,8)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	137	14 (10,2)	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	137	29 (21,2)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	137	52 (38,0)	-
Husten	137	20 (14,6)	-
Oropharyngeale Schmerzen	137	14 (10,2)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	137	77 (56,2)	-
Ausschlag	137	21 (15,3)	-
Gefäßerkrankungen	137	44 (32,1)	17 (12,4)

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^{e,f} (%)
Bluthochdruck	137	24 (17,5) 16 (11,7)
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % Preferred Term		
Nebenniereninsuffizienz	137	8 (5,8)
UE von besonderem Interesse Preferred Term		
UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus	137	74 (54,0)
UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufern	137	80 (58,4)
UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors	137	22 (16,1)
UE im Zusammenhang mit QT-Verlängerung / UE mit arrhythmogenem Potential	137	6 (4,4)
<p>a. Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat. Die mediane Behandlungsdauer mit Osilodrostat betrug 130 Wochen.</p> <p>b. EQ-5D-VAS: Skala von 0 bis 100. Je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.</p> <p>c. BDI-II: Skala von 0 bis 63. Höhere Werte geben eine stärkere Depression an.</p> <p>d. CushingQoL: Skala jeweils von 0 bis 100. Je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.</p> <p>e. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat und eine Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit zu Post-Baseline.</p> <p>f. UE, die während der RW-Periode unter Placebo aufgetreten sind, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>g. Vollständige Response ist definiert als mUFC ≤ ULN.</p> <p>h. Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat (FAS). Patientinnen und Patienten, die zu Placebo während der RW-Periode randomisiert wurden, gingen mit allen ihren Daten in die Analyse ein, unabhängig ob sie mit Osilodrostat oder Placebo zu dem jeweiligen Zeitpunkt behandelt wurden.</p>		
<p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CushingQoL = Cushing's Disease Health-Related Quality of Life; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; FAS = Full Analysis Set; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mUFC = mittleres freies Cortisol im Urin; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RAS = Randomized Analysis Set; RR = Relatives Risiko; RW = Randomized Withdrawal; SASR = Safety Analysis Set Randomized; SD = Standardabweichung; (S)UE = (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN = obere Grenze des Normalbereichs; vs. = versus.</p>		

Studie C2302⁴: Osilodrostat vs. Placebo (12-wöchiger Vergleich)**Mortalität**

Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamt- mortalität	48	0 (0)	25	0 (0)	-

Morbidität

Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
mUFC-Response					
Vollständige Response ^c zu Woche 12	48	37 (77,1)	25	2 (8,0)	RR = 9,64 [2,53; 36,73]; p < 0,0001 ^d AD = 69,1 %
C-SSRS^k					
Suizidalität (vollzogener Suizid)	48	0 (0,0)	25	0 (0,0)	-
Suizid- versuche	48	0 (0,0)	25	0 (0,0)	-
vorbereitende Handlungen oder vorbereitende s Verhalten für suizidale Handlungen	48	1 (2,1)	25	0 (0,0)	-
Suizid- gedanken ^l	48	4 (8,3)	25	0 (0,0)	-
Selbstver- letzendes Verhalten	48	1 (2,1)	25	0 (0,0)	-

⁴ Ergebnisse der 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Periode der Studie C2302.

ohne suizidale Absicht					
	N	Absoluter Wert MW (SD)	N	Absoluter Wert MW (SD)	Adjustierte Mittelwerts- differenz [95%-KI]
EQ-5D-VAS^f					
Baseline	48	70,3 (17,3)	23	76,7 (17,9)	
Woche 12	45	71,0 (18,5)	23	76,4 (16,7)	
<i>Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>					
MW (SD)		0,5 (13,6)		-0,3 (10,5)	
LS mean [95%-KI]		-0,84 [-4,61; 2,93] ^e		0,83 [-4,54; 6,20] ^e	-1,67 [-8,26; 4,92] ^e
BDI-II^g					
Baseline	48	12,2 (10,2)	25	8,4 (7,8)	
Woche 12	46	10,3 (8,5)	24	4,7 (6,1)	
<i>Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>					
MW (SD)		-1,4 (8,0)		-3,9 (5,4)	
LS mean [95%-KI]		-1,10 [-2,68; 0,49] ^h		-4,74 [-6,94; -2,54] ^h	3,64 [0,92; 6,37] ^h

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Absoluter Wert MW (SD)	N	Absoluter Wert MW (SD)	Adjustierte Mittelwerts- differenz [95%-KI]
CushingQoLⁱ					
Gesamtscore					
Baseline	48	49,1 (19,6)	25	56,9 (19,0)	
Woche 12	46	56,1 (22,1)	24	65,6 (17,6)	
<i>Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>					
MW (SD)		6,2 (14,9)		8,6 (12,1)	
LS mean [95%-KI]		5,65 [2,18; 9,13] ^{h,j}		9,42 [4,59; 14,25] ^{h,j}	-3,77 [-9,75; 2,21] ^{h,j}
Subskala „Psychosocial Issues“					
Baseline	48	49,9 (20,3)	25	56,7 (21,1)	
Woche 12	46	56,8 (23,3)	24	66,4 (19,5)	
<i>Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>					
MW (SD)		6,1 (17,2)		9,6 (13,6)	

Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Absoluter Wert MW (SD)	N	Absoluter Wert MW (SD)	Adjustierte Mittelwerts- differenz [95%-KI]
LS mean [95%-KI]		k. A.		k. A.	k. A.
Subskala „Physical Problems“					
Baseline	48	46,9 (22,3)	25	57,7 (21,9)	
Woche 12	46	54,0 (23,4)	24	63,2 (18,2)	
<i>Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>					
MW (SD)		6,3 (13,3)		5,6 (13,4)	
LS mean [95%-KI]		k. A.		k. A.	k. A.

Nebenwirkungen

Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^k		Placebo ^k		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^m
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	48	46 (95,8)	25	23 (92,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	48	2 (4,2)	25	1 (4,0)	RR = 1,04 [0,10; 10,94]; p = 1,000
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	48	10 (20,8)	25	5 (20,0)	RR = 1,04 [0,40; 2,72]; p = 1,000
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	48	1 (2,1)	25	0 (0,0)	RR = 1,59 [0,07; 37,71]; p = 0,544
UE mit einer Inzidenz ≥ 10 %ⁿ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term					
Herz- erkrankungen					

Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^k		Placebo ^k		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^m
Tachykardie	48	7 (14,6)	25	0 (0,0)	n. b.
Endokrine Erkrankungen	48	8 (16,7)	25	0 (0,0)	9,02 [0,54; 150,16]; 0,044 AD = 16,7 %
Nebennieren- insuffizienz	48	7 (14,6)	25	0 (0,0)	7,96 [0,47; 133,92]; 0,045 AD = 14,6 %
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts	48	26 (54,2)	25	5 (20,0)	2,71 [1,19; 6,19]; 0,006 AD = 34,2 %
Diarrhoe	48	10 (20,8)	25	0 (0,0)	11,14 [0,68; 182,67] 0,012 AD = 20,8 %
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort Asthenie	48	11 (22,9)	25	0 (0,0)	12,20 [0,75; 198,93] 0,006 AD = 22,9 %
Skelettmuskula- tur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	48	24 (50,0)	25	5 (20,0)	2,50 [1,09; 5,75]; 0,022 AD = 30,0 %
Arthralgie	48	17 (35,4)	25	2 (8,0)	4,43 [1,11; 17,65] 0,012 AD = 27,4 %
Myalgie	48	11 (22,9)	25	1 (4,0)	5,73 [0,78; 41,88] 0,048 AD = 18,9 %

Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^k		Placebo ^k		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^m
UE des CTCAE Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	48	3 (6,3)	25	0	3,71 [0,20; 69,20]; 0,292
Gefäß- erkrankungen	48	4 (8,3)	25	4 (16,0)	0,52 [0,14; 1,91]; 0,433
Bluthochdruck	48	4 (8,3)	25	4 (16,0)	0,52 [0,14; 1,91]; 0,433
UE von besonderem Interesse^j					
UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus					
<i>Alle Grade</i>	48	7 (14,6)	25	0 (0,0)	RR = 7,96 [0,47; 133,92]; p = 0,045 AD = 14,6 %
<i>CTCAE-Grad ≥ 3</i>	48	0 (0,0)	25	0 (0,0)	-
UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufer(n)					
<i>Alle Grade</i>	48	21 (43,8)	25	9 (36,0)	RR = 1,22 [0,66; 2,24]; p = 0,619
<i>CTCAE-Grad ≥ 3</i>	48	5 (10,4)	25	4 (16,0)	n. b.
<p>a. Full Analysis Set.</p> <p>b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>c. Vollständige Response zu Woche 12 ist definiert als mUFC \leq ULN (bestimmt im Zentrallabor). Ein Studienabbruch während der randomisierten Periode und fehlende mUFC-Werte für Woche 12 wurden als Non-Response gewertet. Dosisreduktionen oder vorübergehende Unterbrechungen der Medikation aus Gründen der Sicherheit führten nicht zu einer Kategorisierung als Nonresponse.</p> <p>d. RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt, KI wurde mit der Waldmethode geschätzt, p-Werte basieren auf dem exakten Test nach Fisher.</p>					

Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^k		Placebo ^k		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^m
<p>e. Lineares gemischtes Modell (Change from baseline = Baseline value + randomized treatment + error).</p> <p>f. EQ-5D-VAS: Skala von 0 bis 100. Je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.</p> <p>g. BDI-II: Skala von 0 bis 63. Höhere Werte geben eine stärkere Depression an.</p> <p>h. Lineares gemischtes Modell (Change from baseline = Baseline value + randomized treatment+ Week + randomized treatment* Week + error).</p> <p>i. CushingQoL: Skala 0 bis 100. Höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität.</p> <p>j. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse des linearen gemischten Modells zum CushingQoL auf den Gesamtscore beziehen. Es liegt nur für eine Skala eine Auswertung anhand des linearen gemischten Modells vor. Angaben zur Spezifikation dieser Skala, die über „CushingQoL-Score“ hinausgehen, wurden nicht identifiziert.</p> <p>k. Safety Analysis Set.</p> <p>l. Studienteilnehmende mit Suizidgedanken haben das Item „Wunsch, tot zu sein“ mit „Ja“ bewertet.</p> <p>m. RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen angewendet. KI wurden mit der Waldmethode geschätzt und der p-Wert mit Fisher Exact berechnet.</p> <p>n. UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm. Es wurden nur Ergebnisse dargestellt, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CushingQoL = Cushing's Disease Health-Related Quality of Life; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; FAS = Full Analysis Set; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mUFC = mittleres freies Cortisol im Urin; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RAS = Randomized Analysis Set; RR = Relatives Risiko; RW = Randomized Withdrawal; SASR = Safety Analysis Set Randomized; SD = Standardabweichung; (S)UE = (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN = obere Grenze des Normalbereichs; vs. = versus.</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom

ca. 1.130 bis 1.550 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Isturisa

(Wirkstoff: Osilodrostat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/isturisa-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Osilodrostat	43.851,10 € - 269.985,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Januar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken