

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osilodrostat (Isturisa) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten.....	13
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

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

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Osilodrostat ist der 15. Juli 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. Juli 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Osilodrostat zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-14) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Osilodrostat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osilodrostat (Isturisa) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.01.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osilodrostat wie folgt bewertet:

Für Osilodrostat zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Dossier die pivotale Studie C2301 und ergänzend die Studie C1201 sowie einen unadjustierten indirekten Vergleich ggü. Pasireotid vor. Darüber hinaus reicht der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren die Ergebnisse der Studie C2302 ein, welche zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht verfügbar waren.

Studie C2301

Die Studie C2301 ist eine multizentrische Studie, welche aus 4 Phasen besteht und ein Randomized-Withdrawal-Design aufweist. In die Studie wurden 137 Patientinnen und Patienten mit bestätigten Morbus Cushing (persistierend bzw. wiederauftretend) im Alter zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wiesen zum Screeningzeitpunkt ein mittleres freies Cortisol im 24h-Urin (*mean Urinary Free Cortisol, mUFC*) $> 1,5 \times$ der oberen Grenze des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal, ULN*) auf. Darüber hinaus konnten auch Patientinnen oder Patienten mit einem De-novo-Cushing-Syndrom eingeschlossen werden, wenn sie nicht für eine Operation in Frage kamen. Ausgeschlossen waren u.a. Patientinnen oder Patienten mit Cushing-Syndrom aufgrund ektopischer ACTH-Sekretion oder ACTH-unabhängigem (adrenalem) Cushing-Syndrom.

Zu Studienbeginn erhielten alle Patientinnen und Patienten Osilodrostat und in der einarmigen 1. Phase wurde über 12 Wochen eine patientenindividuelle Dosistitration von Osilodrostat vorgenommen (2 bis 30 mg bid basierend auf dem Mittelwert der Dreifachbestimmung des mUFC). In der anschließenden einarmigen 2. Phase erfolgte die Weiterbehandlung mit Osilodrostat mit der in 1. Phase definierten Dosis (Woche 13 bis 24). Zu Beginn der 3. Phase wurden alle Patientinnen und Patienten, die die Randomisierungskriterien erfüllten, randomisiert (1:1) und erhielten über 8 Wochen entweder weiterhin Osilodrostat oder anstatt dessen Placebo (*Randomized-Withdrawal(RW)*-Phase, Woche 26 bis 34). Insgesamt 66 Patientinnen und Patienten wurden nicht randomisiert. In der einarmigen, offenen 4. Phase erhielten alle Patientinnen und Patienten Osilodrostat in einer vom Studienpersonal bestimmten Dosierung (Woche 35 bis 48). Im Anschluss konnten alle Patientinnen und Patienten in eine Open-Label Extension Studie bis Woche 72 mit Osilodrostat wechseln. Der primäre Endpunkt der Studie war die vollständige Response nach Ende der 8-wöchigen randomisierten Periode (definiert als $mUFC \leq ULN$ zu Woche 34 ohne Therapieabbruch sowie keine Dosiserhöhung während der randomisierten Periode).

In der Studie C2301 waren die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn im Mittel 41 Jahre alt und im Median lag die Erstdiagnose ca. 4 Jahre vor Einschluss in die Studie zurück. Ein Großteil der Personen war weiblich (75 %). 88 % der Patientinnen und Patienten wiesen ein persistierendes bzw. wiederauftretendes und 12 % ein De-novo-Cushing-Syndrom auf. 75 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn bereits eine vorangegangene Therapie des Cushing-Syndroms erhalten (31 % mit Cabergolin, 36 % mit Ketoconazol, 10 % mit Metyrapon und 31 % Pasireotid). Vor Studienbeginn musste diese abgesetzt werden und eine jeweils festgelegte Wash-out-Periode abgeschlossen sein. Der mUFC-Wert lag zu Studienbeginn im Mittel bei 1006 nmol/24h, im Median bei 476 nmol/24h (36 bis 9612 nmol/24h).

Studie C2302

Die multizentrische Studie C2302 besteht aus einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Periode (Woche 1 bis 12), einer nachfolgenden 36-wöchigen offenen, unkontrollierten Behandlungsperiode mit Osilodrostat (Woche 13 bis 48), und einer optionalen Extensionsperiode zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat bei CD. Die Einschlusskriterien für die Studie C2302 sind der der Studie C2301 sehr ähnlich: Es wurden 74 Patientinnen und Patienten mit bestätigten Morbus Cushing (persistierend bzw. wiederauftretend) im Alter zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen mit einem mUFC-Wert $> 1,3 \times \text{ULN}$ zum Screeningzeitpunkt. Auch in der Studie C2302 konnten Patientinnen oder Patienten mit einem De-novo-Cushing-Syndrom eingeschlossen werden, wenn sie nicht für eine Operation in Frage kamen; ausgeschlossen waren u.a. Patientinnen oder Patienten mit Cushing-Syndrom aufgrund ektopischer ACTH-Sekretion oder ACTH-unabhängigem (adrenalem) Cushing-Syndrom.

Zu Beginn der placebo-kontrollierten Periode wurden die Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten über 12 Wochen entweder eine patientenindividuelle Osilodrostat-Dosistitration (2 bis 20 mg bid) oder Placebo-Behandlung mit einer Mock-Dosistitration (simulierte Dosistitrationsssequenz). In der nachfolgenden einarmigen Behandlungsperiode erhielten alle Patientinnen und Patienten Osilodrostat (Dosistitration 2 bis 30 mg bid möglich) für 36 Wochen. Nachfolgend konnten alle Patientinnen und Patienten, für die ein kontinuierlicher klinischer Nutzen festgestellt wurde, in die Open-Label Extension Studie bis Woche 96 wechseln. Der primäre Endpunkt der Studie war die vollständige Response $\text{mUFC} \leq \text{ULN}$ zu Woche 12.

Die Patientinnen und Patienten in der Studie C2302 waren zu Studienbeginn im Mittel ca. 42 bzw. 39 Jahre alt und im Median lag die Erstdiagnose ca. 5,8 bzw. 5,4 Jahre vor Einschluss in die Studie zurück (jeweils Osilodrostat- bzw. Placebo-Arm). Ein Großteil der Personen war weiblich (90 % im Osilodrostat- bzw. 72 % im Placebo-Arm) und fast alle Patientinnen und Patienten wiesen ein persistierendes bzw. wiederauftretendes Cushing-Syndrom auf (94 % im Osilodrostat- bzw. 100 % im Placebo-Arm). Vorangegangene Therapien des Cushing-Syndroms waren u.a. Ketoconazol, Cabergolin, Metyrapon, Pasireotid oder Lanretid. Vor Studienbeginn musste diese abgesetzt werden und eine jeweils festgelegte Wash-out-Periode abgeschlossen sein. Der mUFC-Wert lag im Osilodrostat- bzw. Placebo-Arm zu Studienbeginn im Mittel bei 421 bzw. 452 nmol/24h, im Median bei 342 nmol/24h (90 bis 1720 nmol/24h), bzw. 298 nmol/24h (21 bis 2607 nmol/24h).

Studie C1201

Die Studie C1201 ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie bei 9 japanischen Erwachsenen mit Cushing-Syndrom aufgrund eines Nebennieren-Adenoms (n=5), eines ektopischem Corticotropin-Syndroms (n= 3) bzw. einer ACTH-unabhängigen makronodularen Hyperplasie der Nebennieren (n=1). Aufgrund der geringen Patientenzahl sind die unkontrollierten Daten der Studie für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens jedoch nicht geeignet.

unadjustierter indirekter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier einen unadjustierten indirekten Vergleich von Osilodrostat gegenüber Pasireotid bei Morbus Cushing vor. Dazu werden die Ergebnisse der Studie C2301 (Osilodrostat) und die Studie CSOM230B2305 (Pasireotid) herangezogen, mit dem Ziel die unkontrollierten Ergebnisse der ersten 24 bzw. 26 Wochen der Studie C2301 ausschließlich für den Endpunkt „mittleres freies Cortisol im 24h-Urin“ vergleichend darzustellen. Aufgrund des fehlenden Brückenkomparators und der fehlenden Begründung für die Vergleichbarkeit der der beiden Studienpopulationen ist der indirekte Vergleich jedoch mit

einem sehr hohen Verzerrungspotential verbunden und ist daher für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet.

Ergebnisse der Studien C2301 und C2302:

Mortalität

In dem 8-wöchigen Vergleich von Osilodrostat vs. Placebo in der Randomized-Withdrawal-Periode (RW-Periode) der Studie C2301 sind keine Todesfälle aufgetreten. In der nachfolgenden offenen Behandlungsphase mit Osilodrostat sind 2 Personen bis zur Woche 48 verstorben.

In der randomisierten Phase der Studie C2302 sind bis zur Woche 12 keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

mittleres freies Cortisol im 24h-Urin (mUFC-Response)

Die Normalisierung des pathologisch erhöhten Cortisols (mittleres freies Cortisol im 24h-Urin, mUFC) bis unter die obere Grenze des Normalbereichs (ULN) ist in der Indikation des Cushing-Syndroms als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter.

In der Studie C2301 zeigte sich für den Endpunkt der vollständigen Response, definiert als $mUFC \leq ULN$ ohne Therapieabbruch in der RW-Periode, eine statistisch signifikante Veränderung zum Ende der RW-Periode (Woche 34) zugunsten von Osilodrostat gegenüber Placebo (91,7 % vs. 47,1 %; RR = 1,9, 95 %-KI [1,35; 2,82]; $p < 0,001$). Zur Woche 48 wiesen 66,4 % der Patientinnen und Patienten eine vollständige Response auf (offene Behandlungsphase mit Osilodrostat).

In der randomisierten Phase der Studie C2302 zeigte sich für den Endpunkt der vollständigen Response, definiert als $mUFC \leq ULN$ ohne Therapieabbruch bis Woche 12, eine statistisch signifikante Veränderung zugunsten von Osilodrostat gegenüber Placebo (77,1 % vs. 8,0 %; RR = 9,64, 95 %-KI [2,53; 36,73]; $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse beider Studien deuten darauf hin, dass der Cortisol-Spiegel durch die Behandlung mit Osilodrostat den Normalbereich erreicht und der pathologisch veränderte Cortisol-Spiegel stabilisiert wird.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes wurde in den beiden Studien mit der EQ-5D VAS (*Euro Quality Visual Analogue Scale*) erfasst. Diese Skala kann eine Punktzahl von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand darstellen. Aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Auswertungen und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 sowie der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers können die Ergebnisse zur EQ-5D VAS für den 8-wöchigen Vergleich von Osilodrostat vs. Placebo in der RW-Periode der Studie C2301 nicht herangezogen werden. Zur Woche 48 der offenen Behandlungsphase mit Osilodrostat betragen die Mittelwerte der EQ-5D VAS ca. 73 Punkte. Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten hat sich damit im Vergleich zum Studienbeginn um ca. 10 Punkte verbessert. Mangels eines Vergleichsarms ist jedoch keine Bewertung des Effektes möglich.

In den beiden Studienarmen der Studie C2302 betragen die Mittelwerte zu Studienbeginn ca. 70 bzw. 77 Punkte und zu Woche 12 ca. 71 bzw. 76 Punkte (Osilodrostat- bzw. Kontrollarm). Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere einer Depression (BDI-II)

Die Schwere einer Depression wurde in beiden Studien mit Hilfe des Fragebogens BDI-II (*Beck Depression Inventory-II*) erfasst. Der Fragebogen zur Selbsteinschätzung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren besteht aus 21 Fragen, welche die Schwere der einzelnen Symptome während der vergangenen zwei Wochen erfassen und kann Punktzahlen von 0 bis 63 annehmen. Höhere Werte geben eine stärkere Depression an.

Auch die Ergebnisse des BDI-II können aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Auswertungen und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 sowie der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers für den 8-wöchigen Vergleich von Osilodrostat vs. Placebo in der RW-Periode der Studie C2301 nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der offenen Behandlungsphase mit Osilodrostat zeigen, dass sich die Mittelwerte des BDI-II zu Woche 48 im Vergleich zum Studienbeginn um ca. 6 Punkte verringert haben. Mangels eines Vergleichsarms ist jedoch keine Bewertung des Effektes möglich.

Die Werte des BDI-II betragen in der Studie C2302 im Mittel zu Studienbeginn ca. 12 bzw. 8 Punkte und zu Woche 12 ca. 10 bzw. 5 Punkte (Osilodrostat- bzw. Kontrollarm). Die adjustierte Mittelwertsdifferenz beträgt 3,64, 95 %-KI [0,92; 6,37] und zeigt damit einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Schwere einer Depression zuungunsten von Osilodrostat. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede kann nicht beurteilt werden.

Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS)

Mit Hilfe des standardisierten klinischen Interviews C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) kann erfasst werden, ob die Patientinnen und Patienten suizidale Gedanken, suizidales Verhalten oder selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht aufweisen.

In der Studie C2301 wurde dieser Endpunkt nicht erfasst.

In der Studie C2302 hatten nur Patientinnen und Patienten im Osilodrostat-Arm Suizidgedanken oder suizidales Verhalten.

Zwischenfazit Morbidität

Für den Endpunkt Morbidität liegen in den Studien C2301 und C2302 statistisch signifikante Ergebnisse zur Normalisierung des mittleren freien Cortisols im 24h-Urin (mUFC, Vollständige Response) zugunsten von Osilodrostat vor. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der Studie C2302 einen statistisch signifikanten Unterschied im BDI-II, ein Instrument zur Selbsteinschätzung der Schwere einer Depression, zuungunsten von Osilodrostat im Vergleich zu Placebo. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede kann jedoch nicht beurteilt werden.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und Schwere einer Depression (BDI-II) lagen keine nachvollziehbaren Auswertungen für die vergleichenden Daten in der Studie C2301 vor. Die Ergebnisse der nichtvergleichenden Daten zeigen bis Woche 48 Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn, jedoch ist mangels eines Vergleichsarms keine Bewertung des Effektes möglich. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) zeigen sich in der Studie C2302 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Endpunkt Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS) wurde nur in der Studie C2302 erfasst und in dieser hatten nur Patientinnen und Patienten im Osilodrostat-Arm Suizidgedanken oder suizidales Verhalten.

Lebensqualität

CushingQoL

Für die Erhebung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Cushing-Syndrom wurde in beiden Studien der Fragebogen CushingQoL (Cushing's Disease Health-Related Quality of Life) herangezogen. Bestehend aus 12 Items werden folgende Themen tägliche Aktivitäten, Heilung und Schmerz, Gemütslage und Selbstvertrauen, soziale Bedenken, physisches Erscheinungsbild, Erinnerungsvermögen sowie Bedenken bzgl. der Zukunft abgefragt. Die Ergebnisse werden auf einem Gesamtscore sowie zwei Subscores (Subskalen „Physical Problems“ und „Psychosocial Issues“) jeweils in einer Skala von 0 bis 100 abgebildet. Höhere Werte stehen dabei für eine bessere Lebensqualität.

Die Ergebnisse des CushingQoL können ebenso aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Auswertungen und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 sowie der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers für den 8-wöchigen Vergleich von Osilodrostat vs. Placebo in der RW-Periode der Studie C2301 nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der offenen Behandlungsphase mit Osilodrostat zeigen, dass sich die Mittelwerte des CushingQoL zu Woche 48 im Vergleich zum Studienbeginn von ca. 42 Punkten um ca. 14 Punkte erhöht haben. Bei den Subskalen „Physical Problems“ und „Psychosocial Issues“ zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Mangels eines Vergleichsarms ist jedoch keine Bewertung des Effektes möglich.

In der Studie C2302 betragen die Werte des CushingQoL-Gesamtscores zu Studienbeginn im Mittel ca. 49 bzw. 57 Punkte. Nach der 12-wöchigen Behandlungszeit zeigt sich eine Verbesserung der Lebensqualität in beiden Studienarmen (56 Punkte im Osilodrostat- bzw. 66 Punkte im Kontrollarm). Die Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen. Ähnliche Veränderungen zeigen sich in den Subskalen „Physical Problems“ und „Psychosocial Issues“.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) in den Studien C2301 und C2302 erfolgte standardisiert gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). Die Auswertungen der Studie C2301 basieren dabei auf allen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Osilodrostat erhalten haben für die eine Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit zu Post-Baseline vorliegt. In der Analyse der unkontrollierten Daten der Studie C2301 wurden UE, die während der RW-Periode unter Placebo aufgetreten sind, nicht berücksichtigt. Bei der Studie C2302 wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Osilodrostat oder Placebo) erhalten haben.

In beiden Studien erfolgte die Erhebung der UE bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis, jedoch liegen keine konkreten Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Studie C2301 ca. 130 Wochen (gesamte Studie) bzw. 8 Wochen (RW-Periode) und 12 Wochen in beiden Behandlungsgruppen in der Studie C2302.

Sowohl in der randomisierten Phase (RW-Periode) als auch in der offenen Behandlungsphase der Studie C2301 traten folgende häufige UE (UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$) nach MedDRA-SOC auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Untersuchungen, jedoch zeigten sich in der RW-Periode keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen. In der offenen Behandlungsphase mit Osilodrostat traten darüber hinaus Endokrine Erkrankungen (SOC) noch sehr häufig auf.

In der Studie C2302 traten folgende UE jeglicher Schweregrade häufiger im Osilodrostat-Arm auf: Herzerkrankungen (PT Tachykardie, 7 Ereignisse (14,6 %) im Osilodrostat vs. keinem

Ereignis im Kontrollarm), Endokrine Erkrankungen (insb. PT Nebenniereninsuffizienz 7 (14,6 %) vs. 0 Ereignisse), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (insb. PT Diarrhoe 10 (20,8 %) vs. 0 Ereignisse), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (insb. PT Asthenie 11 (22,9 %) vs. 0 Ereignisse), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (insb. PT Arthralgie 17 (35,4 %) vs. 2 Ereignisse (8,0 %) und PT Myalgie 11 (22,9 %) vs. 1 Ereignis (4,0 %)). Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Osilodrostat.

Schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Schwere UE traten in der RW-Periode der Studie C2301 bei 5,6 % der Patientinnen und Patienten im Osilodrostat- und bei 8,8 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm auf. Die häufigsten schweren UE waren Endokrine Erkrankungen (SOC), Untersuchungen (SOC) und Gefäßerkrankungen (SOC) und traten bei ca. 12-13 % der Patientinnen und Patienten bis zum Ende der Studie C2301 auf.

Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigten sich in der RW-Periode der Studie C2301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (5,6 % im Osilodrostat- vs. 2,9 % im Kontrollarm). Bis zum Ende der Studie C2301 traten bei ca. 40 % der Patientinnen und Patienten ein SUE auf; als häufigstes SUE trat bei 5,8 % der Patientinnen und Patienten eine Nebenniereninsuffizienz (PT) auf.

In der Studie C2302 traten in beiden Behandlungsarmen bei ca. 20 % der Patientinnen und Patienten schwere UE auf. Häufige schwere UE waren Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, 3 Ereignisse (6,3 %) im Osilodrostat vs. keinem Ereignis im Kontrollarm) und Gefäßerkrankungen (PT Bluthochdruck, 4 (8,3 %) vs. 4 Ereignisse (16,0 %)), Es zeigen sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie C2302 trat bei ca. 4 % der Patientinnen und Patienten ein SUE auf.

Therapieabbruch wegen UE

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten in der RW-Periode der Studie C2301 nur selten auf; bis zum Ende der Studie C2301 brachen 18,2 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung aufgrund von UE ab.

In der Studie C2302 traten UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, ebenfalls nur selten auf.

UE von besonderem Interesse

Folgende UE von besonderem Interesse traten bis zum Ende der offenen Behandlungsphase in der Studie C2301 auf: UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus (ca. 54 % der Patienten), UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufern (ca. 58 %), UE im Zusammenhang mit einer Vergrößerung des Hypophysentumors (ca. 16 %), UE im Zusammenhang mit QT-Verlängerung / UE mit arrhythmogenem Potential (ca. 4 %). Die erhobenen UE von besonderem Interesse traten in der RW-Periode sehr selten auf.

In der Studie C2302 traten statistisch signifikant mehr UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus unter Osilodrostat auf (7 (14,6 %) vs. 0 Ereignisse). Darüber hinaus traten in der Studie häufiger UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufern im Osilodrostat-Arm auf (43,8 % vs. 36,0 %), dabei zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zwischenfazit Nebenwirkungen

In der Studie C2301 zeigen sich hinsichtlich der Nebenwirkungen in der 8-wöchigen RW-Periode und bis zum Ende der offenen Behandlungsphase mit Osilodrostat keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail traten UE von besonderem Interesse in der RW-Periode sehr selten auf und bis zum Studienende traten bei über 50 % der Patientinnen und Patienten ein UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus oder ein UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufern auf. Bis zum Ende der Studie C2301 brachen 18,2 % der Patientinnen und Patienten aufgrund UE die Behandlung ab.

In der Studie C2302 traten statistisch signifikant mehr UE jeglicher Schweregrade im Osilodrostat-Arm auf (hinsichtlich der SOCs Herzerkrankungen, Endokrine Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen). Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden UE sowie der UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigen sich bei den UE von besonderem Interesse in der Studie C2302 statistisch signifikant mehr UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus unter Osilodrostat (7 (14,6 %) vs. 0 Ereignisse im Kontrollarm).

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung lagen die pivotale, multizentrische Studie C2301 im Randomized-Withdrawal-Design und die multizentrische Studie C2302 vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat im Vergleich zu Placebo über 8 bzw. 12-Wochen bei Patientinnen und Patienten mit bestätigten Morbus Cushing untersuchen. Darüber hinaus liegen die Daten der offenen Behandlungsphase der Studie C2301 bis zur Woche 48 vor.

Für die Endpunktkategorie Mortalität lässt sich auf Basis der vorgelegten Studiendaten keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

Für den Endpunkt Morbidität liegen in den Studien C2301 und C2302 statistisch signifikante Ergebnisse zur Normalisierung des mittleren freien Cortisols im 24h-Urin (mUFC, Vollständige Response) zugunsten von Osilodrostat vor. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der 12-wöchigen placebokontrollierten Phase der Studie C2302 einen statistisch signifikanten Unterschied im BDI-II, ein Instrument zur Selbsteinschätzung der Schwere einer Depression, zuungunsten von Osilodrostat im Vergleich zu Placebo. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede kann jedoch nicht beurteilt werden. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und Schwere einer Depression (BDI-II) lagen keine nachvollziehbaren Auswertungen für die vergleichenden Daten in der Studie C2301 vor. Die Ergebnisse der nichtvergleichenden Daten zeigen bis Woche 48 Verbesserungen im Vergleich zum Studienbeginn, jedoch ist mangels eines Vergleichsarms keine Bewertung des Effektes möglich. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) zeigen sich in der Studie C2302 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Endpunkt Suizidgedanken bzw. suizidales Verhalten (C-SSRS) wurde nur in der Studie C2302 erfasst und in dieser hatten nur Patientinnen und Patienten im Osilodrostat-Arm Suizidgedanken oder suizidales Verhalten.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität (CushingQoL) lagen für die vergleichenden Daten in der Studie C2301 keine nachvollziehbaren Auswertungen vor. Die Ergebnisse der offenen Behandlungsphase mit Osilodrostat zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität zu Woche 48 im Vergleich zum Studienbeginn, jedoch ist mangels eines Vergleichsarms keine Bewertung des Effektes möglich. In der Studie C2302 zeigt sich nach

der 12-wöchigen Behandlungszeit eine Verbesserung der Lebensqualität in beiden Studienarmen. Die Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in der 8-wöchigen RW-Periode und bis zum Ende der offenen Behandlungsphase mit Osilodrostat in der Studie C2301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie C2302 traten statistisch signifikant mehr UE jeglicher Schweregrade im Osilodrostat-Arm auf. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden UE sowie der UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigen sich bei den UE von besonderem Interesse in der Studie C2302 statistisch signifikant mehr UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studien C2301 und C2302 ergibt sich für Osilodrostat ein statistisch signifikanter Effekt bei der Normalisierung des mittleren freien Cortisols im 24h-Urin als klinisch bedeutsamer Parameter. Die Ergebnisse beider Studien deuten darauf hin, dass der Cortisol-Spiegel durch die Behandlung mit Osilodrostat den Normalbereich erreicht und der pathologisch veränderte Cortisol-Spiegel stabilisiert wird. In den weiteren Endpunkten zu Morbidität und Lebensqualität lassen sich keine klinisch relevanten Unterschiede ableiten. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden UE sowie der UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei einzelnen spezifischen Nebenwirkungen in der Studie C2302. Vor diesem Hintergrund stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Osilodrostat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den beiden Studien C2301 und C2302. Die Aussagekraft der beiden Studien ist jedoch insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

Das Verzerrungspotential der beiden Studien ist auf Studienebene niedrig einzuschätzen.

Aufgrund des Randomized-Withdrawal-Designs der Studie C2301 wurden nur Patientinnen und Patienten, die nach 26 Wochen auf die Therapie mit Osilodrostat angesprochen haben und ein Ansprechen im mUFC erreichten, in die 8-wöchige randomisierte Phase der Studie eingeschlossen. Dies entsprach nur ca. 50 % der in die Studie ursprünglich eingeschlossenen und behandelten Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse dieser Phase liefern somit nur Informationen für eine selektierte Population. Da darüber hinaus alle Patientinnen und Patienten vor der Randomisierung bereits Osilodrostat erhielten, sind die Ergebnisse der RW-Periode nicht geeignet, um Aussagen zu den Therapieeffekten bei Patientinnen und Patienten abzuleiten, die mit der Osilodrostat-Therapie beginnen.

Darüber hinaus waren in beiden Studien auch Patientinnen und Patienten mit einem De-novo-Cushing-Syndrom, die für eine Operation in Frage kamen, und Patientinnen und Patienten mit Cushing-Syndrom aufgrund ektopischer ACTH-Sekretion oder ACTH-unabhängigem (adrenalem) Cushing-Syndrom ausgeschlossen. Daher ist insgesamt auch die Aussagekraft der Studien C2301 und C2302 in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet als kritisch anzusehen.

Es besteht eine weitere Limitation hinsichtlich der Aussagekraft der Studien, da die vergleichenden Phasen der Studien mit 8 bzw. 12 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet des endogenen Cushing-Syndroms sehr kurz sind. Die Effekte in der offenen Behandlungsphase der Studie C2301 bis zur Woche 48 können mangels eines Vergleichsarms nicht bewertet werden.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, die zu einer Herabstufung der Aussagekraft der Nachweise für die Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Isturisa mit dem Wirkstoff Osilodrostat. Isturisa wurde als Orphan Drug zugelassen und wird zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen angewendet.

Für die Nutzenbewertung lagen die pivotale Studie C2301 im Randomized-Withdrawal-Design und die Studie C2302 vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat im Vergleich zu Placebo über 8 bzw. 12 Wochen bei Patientinnen und Patienten mit bestätigten Morbus Cushing untersuchen. Darüber hinaus liegen die Daten der offenen Behandlungsphase der Studie C2301 bis zur Woche 48 vor.

Für die Mortalität und die krankheitsspezifische Lebensqualität kann jeweils kein Vor- oder Nachteil durch eine Behandlung mit Osilodrostat festgestellt werden.

In der Gesamtbetrachtung des Endpunktes Morbidität liegen in den Studien C2301 und C2302 statistisch signifikante Ergebnisse zur Normalisierung des mittleren freien Cortisols im 24h-Urin als klinisch bedeutsamer Parameter zugunsten von Osilodrostat vor. Die Ergebnisse beider Studien deuten darauf hin, dass der Cortisol-Spiegel durch die Behandlung mit Osilodrostat den Normalbereich erreicht und der pathologisch veränderte Cortisol-Spiegel stabilisiert wird. In der 12-wöchigen placebokontrollierten Phase der Studie C2302 zeigt sich eine statistisch signifikante Verschlechterung der Schwere einer Depression von Osilodrostat ggü. Placebo. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede kann jedoch nicht beurteilt werden. Für die weiteren Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte lässt sich somit auf Basis der vorgelegten Studiendaten keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in der Studie C2301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie C2302 traten statistisch signifikant mehr UE jeglicher Schweregrade und UE von besonderem Interesse (UE im Zusammenhang mit Hypocortisolismus) im Osilodrostat-Arm auf. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden UE sowie der UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere die Übertragbarkeit der eingeschlossenen Patientenpopulation in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet, die kurze Dauer der vergleichenden Phasen der Studien und das Randomized-Withdrawal-Design der Studie C2301 ist als kritisch anzusehen und führt zu einer Herabstufung der Aussagekraft der Nachweise.

In der Gesamtschau wird für Osilodrostat ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier erscheint insgesamt plausibel, jedoch sind die Patientenzahlen aufgrund der mangelnden Datenlage und den aufgrund dessen

vorgenommenen Bezug auf Expertenmeinungen mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird insbesondere die obere Grenze der Prävalenz, die der pharmazeutische Unternehmer anhand von 2 Quellen schätzt, als überschätzt angesehen und es wird angenommen, dass sich die Anzahl der Zielpopulation eher im unteren Bereich der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Spanne der Patientenzahlen von ca. 1.130 bis 1.550 Patienten befindet.

2.3 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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2020).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osilodrostat	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Osilodrostat	2 mg – 30 mg	4 mg – 60 mg	4 x 1 mg – 6 x 10 mg	365	1.460 x 1 mg – 2.190 x 10 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osilodrostat 1 mg	60 FTA	1.912,65 €	1,77 €	108,78 €	1.802,10 €
Osilodrostat 10 mg	60 FTA	7.855,59 €	1,77 €	456,96 €	7.396,86 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 15. Juli 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osilodrostat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Oktober 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 23. November 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Dezember 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat am 7. Januar 2021 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. November 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Dezember 2020 16. Dezember 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Januar 2021	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken