



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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V

Osilodrostat

Vom 7. Januar 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	17
6. Anhang.....	34
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	34
B. Bewertungsverfahren	45
1. Bewertungsgrundlagen.....	45
2. Bewertungsentscheidung	45
2.1 Nutzenbewertung	45
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	45
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	45
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
2.1.4 Therapiekosten.....	45
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	46
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	47
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	51
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	52
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	52
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	53
5.1 Stellungnahme der Recordati Rare Diseases Germany GmbH	53
5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie e.V.	77
5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	88

D. Anlagen	92
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	92

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 ektoptischer 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 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					
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

5. Beschluss

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 05.03.2021 B2

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:²

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 C2301³: 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

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Oktober 2020) bzw. des Amendments (vom 9. Dezember 2020), sofern nicht anders indiziert.

³ Ergebnisse der Randomized-Withdrawal-Periode der Studie C2301: 8-wöchiger Vergleich von Osilodrostat vs. Placebo.

Gesamt-mortalität	36	0 (0)	34	0 (0)	-
--------------------------	----	-------	----	-------	---

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)					

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	1 (2,9)	RR = 1,89 [0,18; 19,89]; p = 0,609
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	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	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
Nebennieren- hormon- Vorläufer(n)					

- 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.
- 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.
- c. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- d. Vollständige Response ist definiert als mUFC \leq 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).
- e. Datenquelle: Modul 4.
- f. 95%-KI basieren auf der exakten Clopper-Pearson-Methode, p-Werte basieren auf dem exakten Test nach Fisher.
- g. Aufgrund fehlender Nachvollziehbarkeit der Auswertungen und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 können keine Ergebnisse für die vergleichende Studienphase herangezogen werden.
- h. Datenquelle: Modul 4. Es liegen keine Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden vor.
- i. UE mit einer Inzidenz \geq 10 % während der Randomized-Withdrawal-Periode.

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.

Studie C2301⁴: 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	

⁴ 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 C2302⁵: 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)	-

⁵ 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 Medikamentengabe 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 5. März 2021
BANz AT 05.03.2021 B2
Seite 1 von 11

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Januar 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Januar 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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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 fünften Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



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.

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

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)	-

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					

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

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.



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)

	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 Gastrointestinaltrakts	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 Verabreichungsort	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
Untersuchungen	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 Hypocortisolismus	36	3 (8,3)	34	1 (2,9)	RR = 2,83 [0,31; 25,93]; p = 0,363
---	----	---------	----	---------	--



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
UE im Zusammenhang mit einer Akkumulation von Nebennierenhormon-Vorläufer(n)	36	2 (5,6)	34	1 (2,9)	RR = 1,89 [0,18; 19,89]; p = 0,609

- 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.
- 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.
- c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- 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).
- e Datenquelle: Modul 4.
- f 95 %-KI basieren auf der exakten Clopper-Pearson-Methode, p-Werte basieren auf dem exakten Test nach Fisher.
- g Aufgrund fehlender Nachvollziehbarkeit der Auswertungen und aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Studienbericht und Modul 4 können keine Ergebnisse für die vergleichende Studienphase herangezogen werden.
- h Datenquelle: Modul 4. Es liegen keine Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden vor.
- i UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % während der Randomized-Withdrawal-Periode.

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.

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	109	
Absoluter Wert zu Woche 48		72,7 (17,90)
Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline		9,8 (17,24)
BDI-II ^c zu Woche 48	110	
Absoluter Wert zu Woche 48		10,7 (10,66)
Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline		-5,8 (9,45)

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.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a	
	N	MW (SD)
CushingQoL^d zu Woche 48		
<i>Gesamtscore</i>	110	
Absoluter Wert zu Woche 48		58,3 (21,28)
Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline		14,1 (16,86)
<i>Subskala „Psychosocial Issues“</i>	110	
Absoluter Wert zu Woche 48		57,9 (22,35)
Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline		12,7 (17,39)
<i>Subskala „Physical Problems“</i>	110	
Absoluter Wert zu Woche 48		59,5 (24,28)
Absolute Veränderung im Vergleich zu Baseline		18,3 (21,99)

Nebenwirkungen

Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^{a,†} (%)	
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 $\geq 10\%$ und schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$			
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)	–
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)	–



Studie C2301 Endpunkt	Osilodrostat ^a	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n ^e , f (%)
Infektion der oberen Atemwege	137	14 (10,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	137	42 (30,7)
Untersuchungen	137	86 (62,8)
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)
Verringerter Appetit	137	22 (16,1)
Hypokalämie	137	18 (13,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	137	30 (21,9)
Erkrankungen des Nervensystems	137	81 (59,1)
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)
Bluthochdruck	137	24 (17,5)
SUE mit Inzidenz \geq 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)

- a Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat. Die mediane Behandlungsdauer mit Osilodrostat betrug 130 Wochen.
- b EQ-5D-VAS: Skala von 0 bis 100. Je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.
- c BDI-II: Skala von 0 bis 63. Höhere Werte geben eine stärkere Depression an.
- d CushingQoL: Skala jeweils von 0 bis 100. Je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.
- e Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis Osilodrostat und eine Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit zu Post-Baseline.
- f UE, die während der RW-Periode unter Placebo aufgetreten sind, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.
- g Vollständige Response ist definiert als mUFC \leq ULN.
- 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.



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.

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)	–
Suizidversuche	48	0 (0,0)	25	0 (0,0)	–
vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten für suizidale Handlungen	48	1 (2,1)	25	0 (0,0)	–
Suizidgedanken ^l	48	4 (8,3)	25	0 (0,0)	–
Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht	48	1 (2,1)	25	0 (0,0)	–
	N	Absoluter Wert MW (SD)	N	Absoluter Wert MW (SD)	Adjustierte Mittelwertsdifferenz [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

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



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^a		Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Absoluter Wert MW (SD)	N	Absoluter Wert MW (SD)	Adjustierte Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
CushingQoL^l					
<i>Gesamtscore</i>					
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, i}		9,42 [4,59; 14,25] ^{h, i}	-3,77 [-9,75; 2,21] ^{h, i}
<i>Subskala „Psychosocial Issues“</i>					
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)	
LS mean [95 %-KI]		k. A.		k. A.	k. A.
<i>Subskala „Physical Problems“</i>					
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



Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^k		Placebo ^k		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^m
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Herzerkrankungen 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 %
Nebenniereninsuffizienz	48	7 (14,6)	25	0 (0,0)	7,96 [0,47; 133,92]; 0,045 AD = 14,6 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	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 Beschwerden am Verabreichungsort Asthenie	48	11 (22,9)	25	0 (0,0)	12,20 [0,75; 198,93] 0,006 AD = 22,9 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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 %

UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 %

MedDRA-Systemorganklasse

Preferred Term

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	48	3 (6,3)	25	0	3,71 [0,20; 69,20]; 0,292
Gefäßerkrankungen	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



Studie C2302 Endpunkt	Osilodrostat ^k		Placebo ^k		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^m
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UE von besonderem Interesse^l					
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.

- a Full Analysis Set
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- c Vollständige Response zu Woche 12 ist definiert als mUFC ≤ ULN (bestimmt im Zentrallabor). Ein Studienabbruch während der randomisierten Periode und fehlende mUFC-Werte für Woche 12 wurden als Non-Response gewertet. Dosisreduktionen oder vorübergehende Unterbrechungen der Medikamentengabe aus Gründen der Sicherheit führten nicht zu einer Kategorisierung als Nonresponse.
- d RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt, KI wurde mit der Waldmethode geschätzt, p-Werte basieren auf dem exakten Test nach Fisher.
- e Lineares gemischtes Modell (Change from baseline = Baseline value + randomized treatment + error).
- f EQ-5D-VAS: Skala von 0 bis 100. Je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.
- g BDI-II: Skala von 0 bis 63. Höhere Werte geben eine stärkere Depression an.
- h Lineares gemischtes Modell (Change from baseline = Baseline value + randomized treatment + Week + randomized treatment* Week + error).
- i CushingQoL: Skala 0 bis 100. Höhere Werte stehen für eine bessere Lebensqualität.
- 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.
- k Safety Analysis Set
- l Studienteilnehmende mit Suizidgedanken haben das Item „Wunsch, tot zu sein“ mit „Ja“ bewertet.
- 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.
- n UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm. Es wurden nur Ergebnisse dargestellt, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweisen.

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.

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Juli 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Osilodrostat eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 9. Dezember 2020 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osilodrostat (endogenes Cushing-Syndrom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Osilodrostat
- **Handelsname:** Isturisa
- **Therapeutisches Gebiet:** Stoffwechselkrankheiten
endogenes Cushing-Syndrom (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Recordati Rare Diseases Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-07-15-D-573)

Modul 1

(PDF 757,48 kB)

Modul 2

(PDF 328,00 kB)

Modul 3

(PDF 780,17 kB)

Modul 4

(PDF 69,60 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osilodrostat (endogenes Cushing-Syndrom) - Gemeinsamer Bundesausschu

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1.51 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 184.30 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2020
 - Mündliche Anhörung: 23.11.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.11.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.11.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Osilodrostat - 2020-07-15-D-573*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 23.11.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.11.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23.11.2020 um 12:37 Uhr bis 13:33 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Osilodrostat**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Recordati Rare Diseases Germany GmbH	05.11.2020
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.	04.11.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.11.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Recordati Rare Diseases Germany GmbH						
Bastiaan Sibeijn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Karolin Struck	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Nina Surmund	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Dr. Alberto M. Pedroncelli	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Dr. Andrej Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.						
Katharina Schilbach	nein	nein	ja	ja	ja	nein
Dolmetscherinnen						
Sabrina Beilfuß	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Vivi Bentin	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Datum	05.11.2020
Stellungnahme zu	Osilodrostat/Isturisa®
Stellungnahme von	<i>Recordati Rare Diseases Germany GmbH</i> Eberhard-Finckh-Str. 55 89075 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 15.10.2020 die Nutzenbewertung für Osilodrostat (Isturisa®) für folgende Indikation veröffentlicht: Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom.</p> <p>Die Firma Recordati Rare Diseases Germany GmbH möchte als Zulassungsinhaber des hier zu bewertenden Arzneimittels Osilodrostat im Rahmen dieser Stellungnahme folgende Punkte adressieren:</p> <p><u>Änderungen</u></p> <ol style="list-style-type: none">1) Patientenrelevanz des Endpunktes „mUFC“2) Patientenrelevanz des Endpunktes „Klinische Anzeichen / körperliche Merkmale“ inklusive einer Erläuterung zur Methodik3) Übertragbarkeit der Studienergebnisse von C2301 auf Basis der Studie C1201 und dem Wirkmechanismus von Osilodrostat4) Anerkennung der Studie C1201 <p><u>Klarstellungen</u></p> <ol style="list-style-type: none">5) Erläuterungen zu <i>Patient reported outcomes</i> (PROs) hinsichtlich Unklarheiten der Methodik6) Erläuterungen zur Sicherheit hinsichtlich Unklarheiten der Methodik <p>Zudem reicht die Recordati Rare Diseases Germany GmbH mit dieser Stellungnahme Daten der Studie CLC1699C2302 (nachfolgend C2302) ein. Bei der Studie C2302 handelt es sich um eine 48-wöchige</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, Phase III Studie mit einer initialen 12-wöchigen Placebo-kontrollierten Periode zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Osilodrostat bei Patienten mit Morbus Cushing.</p> <p>Im Gegensatz zur der im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Studie C2301 erfolgt bei der Studie C2302 initial ein randomisierter, kontrollierter doppelblinder Vergleich von Osilodrostat-naiven Patienten über 12 Wochen. Damit adressiert die Studie C2302 direkt die Anmerkungen seitens des G-BA bezüglich des Studiendesigns der Studie C2301 (vgl. Seite 59 der Nutzenbewertung):</p> <p><i>„Basierend auf diesem Studiendesign liegen für die Population der Osilodrostat-naiven Patientinnen und Patienten nur nichtvergleichende Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat aus den unkontrollierten Titrations- bzw. Behandlungsperioden vor. [...] Der randomisierte Vergleich adressiert nur die Frage des Effektes einer Weiterbehandlung mit Osilodrostat in einer definierten Dosis bei Patientinnen und Patienten, die bereits Osilodrostat erhalten und darauf angesprochen haben im Vergleich zum Absetzen der Osilodrostat-Therapie nach 26 Wochen. [...] Ein randomisiert kontrollierter Vergleich von Osilodrostat gegenüber einer Kontrollintervention in einer unselektierten und bezüglich Osilodrostat naiven Population stellt jedoch eine relevante Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung dar.“</i></p> <p>Die Studie C2302 bestätigt die Ergebnisse der im Nutzenbewertungsdossier präsentierten Studie C2301. So zeigten 37 von 48 (77,1 %) Osilodrostat-naiven Patienten nach 12-wöchiger Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein vollständiges Ansprechen (mUFC < ULN), wohingegen unter Placebo lediglich 2 von 25 (8,0 %) Patienten eine Normalisierung des Cortisolspiegels erreichten. Die hohe Ansprechrate wurde bis zum Ende der <i>Core Period</i></p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufrechterhalten und betrug 70,8 % zu Woche 48. Zudem konnte für alle <i>Patient reported outcomes</i> (PROs) eine deutliche Verbesserung über 48 Wochen gezeigt werden. So verbesserten sich die Patienten während dieser Zeit beim Cushing's QoL im Mittel um 12,0 Punkte (31,0 %), bei der EQ-5D VAS im Mittel um 8,2 Punkte (16,9 %) und im BDI-II im Mittel um -4,2 Punkte (-30,0 %).</p> <p>Der Studienbericht zur Studie C2302 wurde am 24. September 2020 veröffentlicht und stand demnach zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzenbewertungsdossiers am 15. Juli 2020 noch nicht zur Verfügung.</p> <p>Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH ist der Ansicht, dass die Gesamtschau der Studien C2301 und C2302 sowohl die Wirksamkeit von Osilodrostat bei Osilodrostat-naiven Patienten als auch den Effekt eines Absetzens nach einem vollständigen Ansprechen auf Osilodrostat eindrücklich durch randomisierte, kontrollierte Vergleiche belegen. Zudem liegen nunmehr zwei voneinander unabhängige Datensätze zur Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Osilodrostat sowie zur Stabilität dieser Wirksamkeit über mindestens 48 Wochen vor. Positive Wirksamkeitseffekte zeigen sich unabhängig vom Setting, sowohl bei initialem Placebo-Vergleich als auch bzgl. des Erhalts von normalisierten Cortisolspiegeln während einer <i>randomized withdrawal</i> Phase.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18 S. 21 S. 60	<p>Zu 1) Patientenrelevanz des Endpunktes „mUFC“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA gibt in seiner Nutzenbewertung zu Osilodrostat an, dass die aus dem UFC abgeleiteten Endpunkte auf einem Laborparameter ohne Symptombezug basieren und daher nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Das Erreichen oder Nicht-Erreichen einer Normalisierung des Cortisols im 24hUrin (mUFC ≤ ULN) habe jedoch im Rahmen der Therapiesteuerung einen besonderen Stellenwert.</p> <p>Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die (inzwischen abgelaufene) deutsche Leitlinie „Cushing-Syndrom“ [1], aber auch internationale Leitlinien wie die der Endocrine Society [2], das Cushing-Syndrom als die klinischen Folgen eines chronischen Hypercortisolismus bezeichnet, der zu Gewichtszunahme, Stammfettsucht, rundem Gesicht, Hautrötung, Striae rubrae distensae, schlanken Extremitäten bei atrophischer Muskulatur, Muskelschwäche, Büffelnacken, arteriellem Hypertonus, Akne, Hirsutismus, Menstruationsstörungen, Osteoporose, und Infekthäufung führt. Diesem Wortlaut der deutschen Leitlinie folgend, sind die genannten Symptome die direkte klinische Folge eines supraphysiologischen Cortisol-Spiegels. Ein Symptombezug zum Laborparameter mUFC,</p>	<p>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.</p> <p>Die Ergebnisse beider Studien C2301 und C2302 deuten darauf hin, dass der Cortisol-Spiegel durch die Behandlung mit Osilodrostat den Normalbereich erreicht und der pathologisch veränderte Cortisol-Spiegel stabilisiert wird.</p>

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der der Bestimmung der Cortisol-Spiegel dient, ist demnach laut Leitlinie unmittelbar gegeben und als patientenrelevant anzusehen. Die EMA beschreibt im EPAR eine „<i>clinically meaningful mUFC response</i>“ [3] und schreibt demnach dem Laborparameter mUFC eine direkte klinische Bedeutung zu. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu betrachten, dass ein schwerer Hypercortisolismus lebensbedrohlich sein kann [4]. Daher ist auch laut internationaler Leitlinien die Normalisierung des mUFC das primäre Therapieziel beim Cushing-Syndrom [2; 5].</p> <p>Diese Tatsache wurde bereits durch den G-BA bestätigt. In den tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung zu Pasireotid bei Morbus Cushing gibt der G-BA an, dass eine „<i>Verringerung des mUFC</i>“ einen „<i>therapielevanten Nutzen</i>“ darstellt und schreibt zudem: „<i>Eine dauerhafte Senkung des pathologisch erhöhten Serum-Cortisolspiegels, erfasst über die Messung des mUFC, ist patientenrelevant</i>“ [6]. Dem Wirkstoff Pasireotid wurde anschließend auf Basis des mUFC ein geringer Zusatznutzen zugesprochen [6]. Der Recordati Rare Diseases Germany GmbH ist nicht bekannt, dass sich der wissenschaftlich-medizinische Stand der Erkenntnisse hinsichtlich der Bedeutung des Cortisolspiegels bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom seit der Nutzenbewertung von Pasireotid geändert hat.</p> <p>Eine vollständige Normalisierung der adrenokortikalen Funktion nach einem chirurgischen Eingriff wird zudem auch als Kriterium für</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Heilung angesehen [7]. Da eine medikamentöse Therapie nur bei Patienten in Frage kommt, bei denen eine Operation nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist, entspricht eine Normalisierung des Serum-Cortisolspiegels bei diesen Patienten dem bestmöglichen erreichbaren Therapieerfolg.</p> <p>Die Normalisierung des mUFC stellt im Zusammenhang mit dem endogenen Cushing-Syndrom das primäre Therapieziel dar. Diese Normalisierung steht in einem unmittelbaren Zusammenhang mit der langfristigen Reduktion von häufig auftretenden Komorbiditäten [2; 8-11]. Eine Reduktion des Hypercortisolismus führt folglich zu einer patientenrelevanten Verbesserung der Morbidität sowie Mortalität der Patienten. In diesem Zusammenhang stellt der mUCF-Wert in der klinischen Praxis den Hauptparameter zur kurzfristigen Messung des Therapieerfolgs und der Krankheitskontrolle dar, der zudem unmittelbar im Rahmen klinischer Studie abbildbar ist. Eine Verbesserung der assoziierten Komorbiditäten zeigt sich hingegen zumeist erst mittel- bis langfristig [12].</p> <p>Der mUFC ist demnach einerseits für die Diagnose als auch, wie der G-BA anführt, für die Therapiesteuerung, vor allem jedoch für die Messung des Therapieerfolgs und der Krankheitskontrolle, von essenzieller klinischer Bedeutung.</p> <p>Mit dem klinischen Studien C2301 und C2302 liegen qualitativ hochwertige Daten mit der höchsten Evidenzstufe vor, die zudem über einen langen Zeitraum erhoben wurden. Die Studien C2301 und</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>C2302 haben eindrucksvoll die Wirksamkeit von Osilodrostat bezüglich des mUFC gegenüber Placebo gezeigt; und dies sowohl bei Osilodrostat-naiven Patienten als auch mittels eines <i>randomized withdrawals</i> (RW). Zudem zeigen beide Studien einen langanhaltenden und stabilen Effekt über mindestens 48 Wochen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Grundlage der dargestellten, zentralen Bedeutung des mUFC im Zusammenhang mit dem klinischen Bild des endogenen Cushing-Syndroms ist eine Normalisierung des mUFC – analog zum Pasireotid-Verfahren – als Therapieerfolg bzw. -ziel und daher als direkt patientenrelevant zu bewerten. Dementsprechend sollte der Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	
S. 26 S. 27	<p>Zu 2) Patientenrelevanz des Endpunktes „Klinische Anzeichen / körperliche Merkmale“ inklusive einer Erläuterung zur Methodik</p> <p>Anmerkung 1:</p> <p>In Rahmen seiner Nutzenbewertung für Osilodrostat beschreibt der G-BA für den Endpunkt „Klinische Anzeichen / Körperliche Merkmale“ eine Diskrepanz zwischen den Angaben in Modul 4 und in den Studienunterlagen hinsichtlich einer lokalen bzw. zentralen Bewertung. Eine interne Prüfung dieser Diskrepanz hat ergeben, dass die zentrale Bewertung durch ein Protokoll-Amendment (Nr. 2)</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entfallen ist. Eine lokale Bewertung der Fotografien ist demnach korrekt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ausführungen in Modul 4 bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts beziehen sich auf das ursprüngliche Protokoll. Durch das Amendment 2 ist die zentrale Bewertung entfallen und die dargestellte Analyse bezieht sich auf die lokale Bewertung durch den jeweils zuständigen Prüfarzt.</p> <p>Anmerkung 2:</p> <p>Der G-BA bezweifelt in seiner Nutzenbewertung zu Osilodrostat die Patientenrelevanz der klinischen Anzeichen und körperlichen Merkmale, und dass eine Fremdbeurteilung des äußeren Erscheinungsbildes die Patientenperspektive widerspiegelt. Weiterhin stellt er in Frage, ob die vom Prüfpersonal eingeschätzten Veränderungen des Ausmaßes der klinischen Merkmale von den Patientinnen und Patienten als klinisch relevant und damit patientenrelevant erachtet werden würden.</p> <p>Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH möchte an dieser Stelle explizit darauf hinweisen, dass insbesondere das äußere Erscheinungsbild einen großen Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität von Cushing-Patienten hat. Studien haben gezeigt, dass beispielsweise ein Hirsutismus bei Frauen als psychisch sehr belastend von den betroffenen Patientinnen</p>	<p>Insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Informationen, wird der Endpunkt „Klinische Anzeichen / körperliche Merkmale“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wahrgenommen wird und einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität hat [13]. Eine wirkungsvolle Therapie und somit eine Reduktion der klinischen Anzeichen kehren diese Belastungen um und verbessern folglich die Lebensqualität [13]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass jedwede substanzielle Verbesserung des äußeren Erscheinungsbildes von den Patienten als relevanter Therapieerfolg wahrgenommen wird. Eine Fremdbeurteilung ist demnach die objektive Abbildung in Bezug auf das äußere Erscheinungsbild, während die Lebensqualität die subjektive Empfindung dieser Veränderungen abbildet.</p> <p>Zudem gilt zu beachten, dass es sich bei den Prüfarzten in aller Regel um Experten im Fachbereich der Endokrinologie handelt, die eine entsprechend langjährige Erfahrung im Umgang mit Cushing-Patienten vorweisen können. Es ist davon auszugehen, dass diese Fachärzte die typischen Anzeichen des endogenen Cushing-Syndroms objektiv in die Kategorien „keine Anzeichen“, „mild“, „gemäßigt“ und „schwer“ einordnen können und selbst minimale, und damit auch alle relevanten, Verbesserungen objektiver feststellen können als Patienten. Dabei kann ein Vergleich fotografischer Aufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten helfen, Veränderungen über einen längeren Zeitraum visuell zu verfolgen.</p> <p>Eine Fremdbeurteilung des äußeren Erscheinungsbildes bzw. des Ansprechens auf eine Therapie mittels fotografischer Aufnahmen wurde zudem bereits seitens des G-BA als patientenrelevant</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anerkannt [14]. Im Verfahren von Vismodegib bei Patienten mit Basalzellkarzinom (Hautkrebs) wurden Digitalfotos der Zielläsionen zu Beginn und während der Studie für die Bewertung des Ansprechens herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die körperlichen Anzeichen des Cushing-Syndroms werden von den betroffenen Patienten als sehr belastend wahrgenommen, insbesondere z. B. der Hirsutismus. Eine Verbesserung der körperlichen Anzeichen ist patientenrelevant – und wird wie andere objektivierbare Dimensionen der Morbidität (z. B. Wachstum, Gewichtszunahme) als patientenrelevant betrachtet. Fotografische Aufnahmen ermöglichen es den Prüfern, Änderungen, insbesondere über längere Zeiträume, objektiv zu beurteilen.</p> <p>Anmerkung 3:</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zu Osilodrostat gibt der G-BA an, dass es fraglich sei, inwieweit eine standardisierte Bewertung des Ausmaßes der körperlichen Merkmale erfolgen konnte, d. h. ob die Schwere der klinischen Merkmale valide erfasst werden konnte.</p> <p>Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH gibt hierzu zu bedenken, dass die eigentliche Kategorisierung – also die Bewertung des Ausmaßes der klinischen Anzeichen und körperlichen Merkmale zu einem bestimmten Zeitpunkt – nicht Bestandteil der Auswertung ist. Vielmehr ist hier die Verbesserung der Symptome Gegenstand</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Untersuchungen. Für die eigentliche Analyse ist es dabei unerheblich, ob sich ein Patient beispielsweise von „schwer“ zu „gemäßigt“ oder von „mild“ zu „keine Anzeichen“ verbessert.</p> <p>Vielmehr muss beachtet werden, dass die fotografischen Aufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten den Fachärzten ermöglichen, die Veränderungen der Ausprägungen der körperlichen Anzeichen des endogenen Cushing-Syndroms über den zeitlichen Studienverlauf hinweg objektiv zu bewerten. Die Bewerter sind hierbei nicht auf ihr subjektives Gedächtnis angewiesen, sondern können anhand der Fotografien objektiv die Veränderung der Zustände über Wochen bzw. Monate hinweg beurteilen.</p> <p>Daher ist die Operationalisierung dieses Endpunktes geeignet, um einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Osilodrostat zu belegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der Verwendung von objektiven Fotografien und der Tatsache, dass die Analyse auf einer beobachteten Veränderung und nicht auf einer Einteilung in Kategorien beruht, ist der Endpunkt „Klinische Anzeichen / körperliche Merkmale“ mit der verwendeten Operationalisierung geeignet, einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Osilodrostat zu belegen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.59	<p>Zu 3) Übertragbarkeit der Studienergebnisse von C2301 auf Basis der Studie C1201 und des Wirkmechanismus von Osilodrostat</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung zu Osilodrostat die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie C2301 auf die nicht untersuchten Patientenpopulationen in Frage. Hierzu ist anzumerken, dass – wie bereits in den Modulen 1, 2, 3 und 4 dargestellt – die Zulassung der EMA auf Basis von Studien C1201 und C2301 erfolgte. Die Erweiterung von Morbus Cushing auf die Indikation endogenes Cushing-Syndrom wurde von der EMA auf Basis der unterstützenden Studie C1201 ausgesprochen, in der zusätzlich Patienten mit Cushing-Syndrom ohne diagnostiziertem Morbus Cushing gezeigt haben, dass prinzipiell vergleichbare Effekte von Osilodrostat bei diesen Patienten wie bei den Patienten mit Morbus Cushing zu erwarten sind [3]: <i>„The small study in non-CD CS provide support for the adequacy of extrapolating efficacy data from patients with CD to patients with non-CD CS, taking the knowledge on the mechanism of action into account.“</i> Die EMA begründet diese Übertragbarkeit zudem mit dem Wirkmechanismus von Osilodrostat, da eine Hemmung der Cortisolsynthese <i>per se</i> unabhängig von der Ätiologie des Cushing-Syndroms seine Reduzierung und folglich eine Normalisierung des Cortisolspiegels bewirkt (vgl. hierzu auch Abbildung 2-2 in Modul 2): <i>„Due to the</i></p>	<p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf den beiden Studien C2301 und C2302. Die Aussagekraft der beiden Studien ist jedoch insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Das Verzerrungspotential der beiden Studien ist auf Studienebene niedrig einzuschätzen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>mechanism of action (i.e., inhibition of cortisol synthesis), osilodrostat is expected to be effective in all types of endogenous Cushing's Syndrome (CS).“ [3] Da der Endschritt der Cortisol synthese durch das Enzym 11β-Hydroxylase (CYP11B1), auch als Cortisol-Synthase bekannt, katalysiert wird, bewirkt eine Hemmung von CYP11B1 direkt eine Hemmung der Cortisol synthese. Dies geschieht unabhängig von der Art der Syntheseinduktion (beispielsweise durch ACTH oder bedingt durch Mutationen von regulatorischen Genen in Tumorzellen).</i></p> <p>Zudem sollte beachtet werden, dass es sich bei Tumoren mit ektopischer ACTH-Sekretion oder beim adrenalen Cushing-Syndrom um sehr seltene Formen einer an sich bereits seltenen Erkrankung handelt. Diese machen schätzungsweise nur etwa 20 – 30 % der Gesamtpopulation aus [4; 15]. Systematische Studien mit Patienten dieser nur sporadisch auftretenden Formen des Cushing-Syndroms sind in der Praxis kaum durchführbar, da es hier weltweit um Einzelfälle handelt. Zudem ist die Remissionsrate nach einem chirurgischen Eingriff bei diesen Sonderformen signifikant höher als beim Morbus Cushing, da die Tumore in der Regel besser zugänglich als Tumore der Hypophyse sind. In der klinischen Praxis werden demzufolge primär Patienten mit Morbus Cushing medikamentös in der zweiten oder höheren Therapielinie behandelt. Andere Formen des endogenen Cushing-Syndroms werden in Deutschland vorrausichtlich nur in seltenen Einzelfällen mit Osilodrostat behandelt</p>	<p>geeignet, um Aussagen zu den Therapieeffekten bei Patientinnen und Patienten abzuleiten, die mit der Osilodrostat-Therapie beginnen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden, da diese oftmals durch eine Operation erfolgreich behandelt werden können und in der Folge keine weitere Therapie benötigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Basis des Wirkmechanismus von Osilodrostat kann eine Übertragbarkeit von Morbus Cushing auf die Gesamtheit des endogenen Cushing-Syndroms angenommen werden. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der Studie C1201 gestützt. Die EMA begründet die Übertragbarkeit in ihrem EPAR folgendermaßen: <i>‘The small study in non-CD CS provide support for the adequacy of extrapolating efficacy data from patients with CD to patients with non-CD CS, taking the knowledge on the mechanism of action into account.’</i></p>	
S. 8	<p>Zu 4) Anerkennung der Studie C1201</p> <p>Anmerkung 1:</p> <p>Der G-BA gibt in seiner Nutzenbewertung zu Osilodrostat an, dass die unkontrollierten Daten der weniger als 10 Patienten in der Studie C1201 wenig aussagekräftig seien und diese daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH stimmt dieser Aussage insofern zu, als dass die Daten dieser Studie nicht für eine direkte Quantifizierung eines Zusatznutzens von Osilodrostat herangezogen werden</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>können. Jedoch gilt es zu beachten, dass laut Vorgaben des G-BA die Nutzenbewertung bei Orphan Drugs anhand der Zulassungsstudien vorgenommen werden soll. Die EMA misst der Studie C1201 insoweit Bedeutung zu, als dass sie das zugelassene Anwendungsgebiet unterstützt [3].</p> <p>Zudem gilt zu beachten, dass es sich bei den in der Studie C1201 untersuchten Formen des endogenen Cushing-Syndroms um – wie schon unter 3) angegeben – sehr seltene Formen handelt. Eine Rekrutierung einer größeren Studienpopulation ist unter praktischen Gesichtspunkten kaum realisierbar. Jedoch unterstützt die Studie C1201 die Übertragbarkeit der Daten der Studie C2301 auf die Gesamtheit des endogenen Cushing-Syndroms. Diese Ansicht wird von der EMA geteilt und war Grundlage für das zugelassene Anwendungsgebiet von Osilodrostat [3].</p> <p>Inhaltlich möchte die Recordati Rare Diseases Germany GmbH zudem richtigstellen, dass in der Studie C1201 weniger als 10 Patienten (n = 9) und nicht, wie in der Nutzenbewertung angegeben, mehr als 10 Patienten eingeschlossen waren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Daten Open-label Studie 1201 von 9 untersuchten Patienten werden nicht zur Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen, jedoch sprechen die Daten im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Osilodrostat für eine Übertragbarkeit der</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie C2301 auf die Gesamtheit des endogenen Cushing-Syndroms.</p> <p>Anmerkung 2:</p> <p>Die G-BA bezeichnet die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der asiatischen Patienten in Studie C1201 auf eine nicht-asiatische Population als unklar. Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH ist jedoch der Ansicht, dass keine Hinweise existieren, die eine Übertragbarkeit in Frage stellen. So wurden in Modul 4 der Nutzenbewertung von Osilodrostat Subgruppen-Analysen der Studie C2301 hinsichtlich der Ethnie präsentiert. Im Rahmen dieser Subgruppenanalysen inklusive Interaktionstests zeigten sich keine signifikanten Interaktionen hinsichtlich der Ethnie, die eine Nicht-Übertragbarkeit begründen würden. Die EMA stellt zudem im EPAR fest, dass Bewertungen der Pharmakokinetik zwar darauf hindeuten, dass asiatische Patienten eine hohe Exposition gegenüber Osilodrostat aufweisen, sich jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und der Sicherheit zeigen [3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der asiatischen Patienten in der Studie C1201 auf eine nicht-asiatische Population ist nicht</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	belegt, jedoch liefern Subgruppen-Analysen zur Ethnie in der Studie C2301 keine Hinweise auf eine Nicht-Übertragbarkeit der Daten.	
S. 23 ff S. 27 ff	<p>Zu 5) Erläuterungen zu PROs hinsichtlich Unklarheiten der Methodik</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung von Osilodrostat an, dass sich für die in der Studie C2301 erhobenen PROs (EQ-5D VAS, Cushing QoL und BDI-II) Diskrepanzen zwischen dem CSR und dem Modul 4 hinsichtlich der in die Analysen eingeschlossenen Patienten zeigen. Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH erläutert hierzu, dass die Daten des CSR auf der RAS-Population basieren. Für diese Analyse wurden Patienten als fehlend definiert, die die Therapie eskalierten oder die Studie abbrachen. Für den im Dossier vorgelegten ITT-Ansatz werden nur Patienten als fehlend definiert, die die Studie abbrachen. Für Patienten, die die Therapie eskalierten, wurden die weiterhin im Rahmen der Studie erhobenen Daten verwendet.</p> <p>Der G-BA weist zudem darauf hin, dass Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten für die ANCOVA nicht vorliegen. Es fehlen auf dem vorgelegten statistischen Output jegliche Angaben zu den Modellparametern und den möglichen Ersetzungen fehlender Werte.</p>	<p>zu den PROs:</p> <p>Insgesamt können die Ergebnisse des CushingQoL, EQ-5D VAS und BDI-II jeweils 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.</p>

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH erläutert hierzu, dass während der randomisierten Phase für den ITT-Ansatz alle verfügbaren Daten für jeden Patienten verwendet wurden, unabhängig davon, ob ein Patient die randomisierte Phase aufgrund einer Therapieeskalation verlassen hat. Fehlende Daten wurden mittels <i>Mixed Model Repeated Measures</i> (MMRM) basierend auf dem Durchschnitt früherer Werte imputiert. Falls ausschließlich Baseline-Werte vorlagen, wurden die Daten als fehlend betrachtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die während der randomisierten Phase für PROs EQ-5D VAS, Cushing's QoL und BDI-II erhobenen Daten werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>	
S. 52/62/3 1/	<p>Zu 6) Erläuterungen zur Sicherheit hinsichtlich Unklarheiten der Methodik</p> <p>Anmerkung 1:</p> <p>Der G-BA gibt an, dass keine Angaben zu UE nach <i>Preferred Terms</i> und Systemorganklassen mit dem Schweregrad ≥ 3 für die RW-Periode identifiziert werden konnten. Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH bestätigt hiermit, dass während der randomisierten Phase keine UE nach <i>Preferred Terms</i> und Systemorganklassen mit</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem Schweregrad ≥ 3 bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>UE nach <i>Preferred Terms</i> und Systemorganklassen mit dem Schweregrad ≥ 3 traten in der RW-Periode in weniger als 5 % der Patienten pro Arm auf und wurden daher nicht dargestellt.</p> <p>Anmerkung 2:</p> <p>Der G-BA gibt in seiner Nutzenbewertung zu Osilodrostat an, dass aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, ob in der Auswertung zum finalen Datenschnitt nur die UE der SAS-Population erfasst sind, die unter Osilodrostat aufgetreten sind, oder auch die UE der 8-wöchigen Placebo-Behandlung. Für die entsprechenden Analysen im Interims-CSR wurde angegeben, dass die Ereignisse, die unter Placebo aufgetreten sind, nicht berücksichtigt worden sind. Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH bestätigt hiermit, dass der gleiche Ansatz ebenfalls für den finalen CSR genutzt wurde (vgl. Seite 46 im finalen CSR).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Analysen der SAS-Population im Interims-CSR wurden Ereignisse, die unter Placebo aufgetreten sind, nicht berücksichtigt. In der finalen Analyse wurde der gleiche Ansatz verwendet.</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung 3:</p> <p>Der G-BA gibt in seiner Nutzenbewertung zu Osilodrostat an, dass unklar ist, ob die Liste der <i>Preferred Terms</i> für den Endpunkt „UE (ohne Grunderkrankung)“ vollständig ist und ob alle nichtberücksichtigten <i>Preferred Terms</i> tatsächlich UE der Grunderkrankungen darstellen. Der G-BA geht zudem davon aus, dass diese <i>Preferred Terms</i> nicht präspezifiziert waren. Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH bestätigt hiermit, dass es sich hierbei um nicht-präspezifizierte Analysen speziell für die Nutzenbewertung in Deutschland handelt. Die Liste der <i>Preferred Terms</i> für den Endpunkt „UE (ohne Grunderkrankung)“ wurde <i>post-hoc</i> nach bestem klinischem Wissen sowie vollständig ergebnisoffen erstellt, kann jedoch in Anbetracht der Erkrankung (Störung des Hormonhaushaltes) keinen Anspruch auf absolute Vollständigkeit erheben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei dem Endpunkt „UE (ohne Grunderkrankung)“ handelt es sich um nicht-präspezifizierte Analysen speziell für die Nutzenbewertung in Deutschland. In Anbetracht der Erkrankung (Störung des Hormonhaushaltes) kann eine Vollständigkeit der Liste der <i>Preferred Terms</i> nicht belegt werden.</p> <p>Anmerkung 4:</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA gibt in seiner Nutzenbewertung an, dass nicht direkt nachvollziehbar ist, welche <i>Preferred Terms</i> den <i>a priori</i> definierten UE von besonderem Interesse zu Grunde liegen. In den Studienunterlagen wird auf eine Excel-Datei verwiesen, in der die UE-Gruppierungen festgelegt sind, welche nicht verfügbar ist. Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH reicht die Excel-Dateien der <i>a priori</i> definierten UE von besonderem Interesse im Rahmen dieser Stellungnahme nach.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse liegen entsprechende Dokumente vor, aus denen die <i>Preferred Terms</i>, die diesen zu Grunde liegen, hervorgehen.</p> <p>Anmerkung 5:</p> <p>Der G-BA gibt in seiner Nutzenbewertung an, dass unklar ist, wie mit UE, die bis 30 Tage nach Ende der 8-wöchigen RW-Periode bzw. nach Abbruch der Studienmedikation aufgetreten sind, umgegangen wurde. Zudem sei unklar, ob diese UE in der RW-Periode oder für die darauffolgende Open-label-Behandlung mit Osilodrostat berücksichtigt wurden. Die Recordati Rare Diseases Germany GmbH bestätigt hiermit, dass UE, die (bis zu 30 Tage) nach Ablauf der randomisierten Phase auftraten, für die darauffolgende Open-label-Behandlung mit Osilodrostat berücksichtigt wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Ablauf der randomisierten Phase aufgetreten sind, wurden für die Open-label-Behandlung mit Osilodrostat berücksichtigt.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Dörr, H.-G., Sippell, W. G. & Wudy, S. A. 2010. Leitlinie der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Cushing Syndrom. *AWMF online*.
2. Nieman L. K., Biller B. M., Findling J. W. & et al. 2015. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 2807-31.
3. European Medicines Agency (EMA) 2019. Assessment report Isturisa.
4. Newell-Price, J., Bertagna, X., Grossmann, A. B. & Nieman, L. K. 2006. Cushing's syndrome. *Lancet*, 367, 1605-17.
5. Nieman, L. K. 2018. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 33, 139-46.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pasireotid.
7. Estrada, J., García-Uría, J., Lamas, C., Alfaro, J., Lucas, T., Diez, S., Salto, L. & Barceló, B. 2001. The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5695-9.
8. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A. B. & et al. 2003. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 5593-602.
9. Dorn L. D., Burgess E. S., Dubbert B. & et al. 1995. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43, 433-42.
10. Pivonello, R., De Leo, M., Cozzolino, A. & Colao, A. 2015. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine Reviews*, 36, 385-486.
11. Sonino, N. & Fava, G. A. 2001. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *CNS Drugs*, 15, 361-73.
12. Sharma, S. T., Nieman, L. K. & Feelders, R. A. 2015. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*, 18, 188-94.
13. Koulouri & Conway, S. 2009. Behandlung des Hirsutismus. *Praxis*, 98, 1015-20.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib.
15. Tritos, N. A., Biller, B. M. & Swearingen, B. 2011. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*, 7, 279-89.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie e.V.

Datum	03.11.2020
Stellungnahme zu	Osilodrostat/Isturisa®

Stellungnahme von	<p>Verfasser der Stellungnahme im Namen der Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.:</p> <p><u>Prof. Dr. med. Günter K. Stalla</u> Präsident der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie Medicover Neuroendokrinologie Orleansplatz 3 816678 München E-Mail: guenter.stalla@medicover.de</p> <p>Univ.-Prof. Dr. Nicole Reisch Vizepräsidentin der DGE Heisenberg-Professur Oberärztin Medizinische Klinik IV Klinikum der Universität München Ziemssenstraße 1 80336 München Telefon: +49 (0)89 4400 52111 (Pforte), -52330 (Ambulanz) E-Mail: nicole.reisch@med.uni-muenchen.de</p> <p>Dr. Katharina Schilbach Beirat der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der DGE Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie Medizinische Klinik und Poliklinik IV Klinikum der Universität München Ziemssenstr. 1 80336 München E-Mail: Katharina.schilbach@med.uni-muenchen.de</p> <p>Prof. Dr. med. Ilonka Kreitschmann-Andermahr Beirat der Sektion Neuroendokrinologie der DGE Leitung Neurochirurgische Ambulanz Ärztin für Neurologie / Spezielle Schmerztherapie Universitätsklinikum Essen (AöR) Klinik für Neurochirurgie und Wirbelsäulen Chirurgie</p>
-------------------	--

Operatives Zentrum II
Hufelandstraße 55
45147 Essen
Telefon: +49 201 / 723-1224
E-Mail: lonka.kreitschmann@uk-essen.de

Prof. Dr. Jürgen Honegger
Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und
Hypophysentumore der DGE
Stellv. Ärztlicher Direktor
Universitätsklinik für Neurochirurgie
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Telefon: 07071-29-86742
E-Mail: juergen.honegger@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Sebastian M. Schmid
Sprecher der Sektion Neuroendokrinologie der DGE
Direktor
Institut für Endokrinologie & Diabetes
Universität zu Lübeck
Leiter Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel
Medizinische Klinik 1
UKSH - Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Telefon: +49 451 500-44142

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die folgende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung für das Arzneimittel Isturisa® mit dem Wirkstoff Osilodrostat, welches für die folgende Indikation zugelassen ist: Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) möchte nachfolgend zu den aufgeführten Punkten Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patientenrelevanz des Endpunktes mean Urinary Free Cortisol (mUFC)• Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf nicht in klinischen Studien untersuchte Patientenpopulationen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18 / S. 21	<p>Bezüglich der aus dem mUFC abgeleiteten Endpunkte führt der G-BA in seiner Nutzenbewertung aus, dass es sich bei diesen um Laborparameter ohne Symptombefund handelt, die folglich nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Er spricht jedoch dem Erreichen oder Nicht-Erreichen einer Normalisierung des Cortisols im 24h-Urin (mUFC \leq ULN (obere Grenze des Normalbereichs)) im Rahmen der Therapiesteuerung einen besonderen Stellenwert zu und erkennt die „Vollständige Response“ aufgrund dessen als unterstützenden Endpunkt für die Nutzenbewertung an [1].</p> <p>Grundsätzlich ist anzumerken, dass es zum Wesen der Endokrinologie gehört, Erkrankungen mit der Bestimmung geeigneter Hormonparameter nachzuweisen oder auszuschließen. Symptome können auf Erkrankungen hinweisen, die Objektivierung endokrinologischer Erkrankungen und deren Krankheitsaktivität erfolgt jedoch durch Hormonuntersuchungen. Die DGE möchte in diesem Zusammenhang betonen, dass es sich bei der Behandlung des Cushing Syndroms um eine besondere Diagnose- und Therapiesituation handelt. Anders als bei anderen Erkrankungen gibt es beim Cushing Syndrom keine Symptome, von denen sich <u>unmittelbar, bzw. im Verlauf von wenigen Wochen</u>, ein Ansprechen auf eine Therapie ableiten lässt. Die Reduktion und Normalisierung des Cortisolwertes, welcher in der Regel in der</p>	<p>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.</p> <p>Die Ergebnisse beider Studien C2301 und C2302 deuten darauf hin, dass der Cortisol-Spiegel durch die Behandlung mit Osilodrostat den Normalbereich erreicht und der pathologisch veränderte Cortisol-Spiegel stabilisiert wird.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinischen Routine durch die Messung des mUFC bestimmt wird, ist in der Behandlung des Cushing Syndroms der <u>einzige direkt messbare</u> Endpunkt und wird aufgrund dessen für die Therapiesteuerung und -kontrolle verwendet.</p> <p>Der erhöhte mUFC-Spiegel ist ein verlässlicher Parameter zur Messung der Krankheitsaktivität des Cushing Syndroms und korreliert direkt mit dem Ausmaß des durch die Erkrankung verursachten Hypercortisolismus. Ein dauerhaft bestehender Hypercortisolismus – erkennbar an einem erhöhten mUFC – ist das pathophysiologische Kernmerkmal des Cushing Syndroms und führt zu einer Reihe von schwerwiegenden Komorbiditäten, z. B. kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinfarkt und Schlaganfall durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus), Knochenerkrankungen (Osteopenie und Osteoporose) sowie psychischen Erkrankungen (insbesondere Depressionen). Dadurch sind die Morbidität und die Mortalität bei Patienten mit Cushing Syndrom deutlich erhöht. Hieraus folgt, dass die Senkung und Kontrolle des mUFC essentiell für die Besserung, bzw. Reduktion von Komorbiditäten ist, die durch den Hypercortisolismus des Cushing Syndroms verursacht werden [2-8]. In klinischen Studien ist eine Besserung dieser patientenrelevanten Komorbiditäten, z. B. einer Depression oder eines Diabetes mellitus, jedoch kurzfristig nicht messbar, da deren Rückbildung zum Teil mehrere Monate bis Jahre dauert [8]. Eine Veränderung des mUFC durch eine</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>therapeutische Intervention ist hingegen bereits nach wenigen Wochen zu erwarten, was die Bedeutsamkeit dieser Ergebnisse im klinischen Alltag unterstreicht.</p> <p>Aus Sicht der DGE stellt die Normalisierung des Cortisols im 24h-Urin somit nicht nur, wie der G-BA beschreibt, einen relevanten Faktor im Zusammenhang mit der Therapiesteuerung dar, sondern vielmehr das Haupttherapieziel, da von dieser alle relevanten Komorbiditäten, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen, abhängen. Die Kontrolle der Komorbiditäten erfolgt in erster Linie über die Kontrolle des mUFC-Wertes [2-7]. Folglich ist dieser aus klinischer Sicht als direkt patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Gleichzeitig erfolgt die Diagnose in der klinischen Praxis aufgrund der hohen diagnostischen Genauigkeit, wie auch in gängigen Richtlinien empfohlen, in der Regel über die standardisierte Analyse des freien Cortisols im 24-Stunden Urin (≥ 2 Tests) [5].</p> <p>Zusammenfassend lässt sich somit ableiten, dass im Fall des Cushing Syndroms der vom G-BA als Laborparameter eingestufte mUFC-Wert der maßgebliche Erfolgsparameter zur Messung eines Therapieerfolgs darstellt und dieser aufgrund seiner Relevanz für die Diagnostik und insbesondere aber auch hinsichtlich der Reduktion von damit verbundenen Komorbiditäten als direkt patientenrelevant anzusehen ist. Die Beseitigung des Hypercortisolismus stellt das übergeordnete Therapieziel und den einzigen kausalen Ansatz im Zusammenhang mit einem Cushing Syndrom dar, da alle anderen</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieansätze auf die (nicht-kausale) Behandlung von Folgen des erhöhten Cortisolspiegels abzielen.	
S. 59	<p>Im Folgenden nimmt die DGE des Weiteren Stellung zu Seite 59 der Nutzenbewertung des G-BA zu dem Wirkstoff Osilodrostat, wo es heißt: „[...] bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Osilodrostat zur Behandlung des endogenen CS (sind) die Einschränkungen der Studie C2301 zu beachten, die sich durch die Nicht-Berücksichtigung von Personen mit CD, die für eine chirurgische Behandlung in Frage kamen, sowie von Personen mit CS aufgrund einer ektopen ACTH-Sekretion oder mit einem adrenalen CS ergeben. Inwieweit die Ergebnisse der Studie C2301 auf diese nicht untersuchten Patientenpopulationen übertragbar sind, ist unklar.“ [1]</p> <p>Im Zusammenhang mit dieser Aussage ist anzumerken, dass einem Cushing Syndrom (CS) aufgrund einer ektopen Adrenocorticotropin (ACTH)-Sekretion eine ähnliche Pathophysiologie im Bereich der Nebenniere wie dem in Studie C2301 untersuchten Morbus Cushing zugrunde liegt: bei beiden Krankheiten führt die Erhöhung von ACTH letztendlich zur Hypersekretion von Cortisol aus der Nebenniere. Insofern ist aus Sicht der DGE im Rahmen der klinischen Praxis davon auszugehen, dass der Wirkstoff Osilodrostat bei dieser Patientenpopulation ebenso wirksam ist wie bei den untersuchten Morbus Cushing-Patienten. Es ist folglich anzunehmen, dass die Ergebnisse übertragbar sind. Gleichzeitig muss hervorgehoben</p>	<p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf den beiden Studien C2301 und C2302. Die Aussagekraft der beiden Studien ist jedoch insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Das Verzerrungspotential der beiden Studien ist auf Studienebene niedrig einzuschätzen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen geringen Patientenzahl, insbesondere hinsichtlich des adrenalen CS, nur schwer möglich ist, Studiendaten in einem ähnlichen Umfang wie der Studie C2301 in dieser Subpopulation zu sammeln. Patienten mit nicht hypophysärem (also ektopem oder adrenalem) Cushing-Syndrom machen gerade einmal 20 % der gesamten Cushing Syndrom-Population aus [9-11].</p> <p>Der Wirkmechanismus von Osilodrostat beruht auf einer Hemmung der Cortisol synthese. Es ist davon auszugehen, dass diese <i>per se</i>, und unabhängig von der Ätiologie des Subtyps, eine Reduzierung bzw. Normalisierung des Cortisolspiegels mit sich bringt. Auch vor diesem Hintergrund kann folglich eine Übertragbarkeit der Ergebnisse angenommen werden. Gleiches bestätigt die EMA in ihrem Assessment Report und begründet die Zulassung für die breite Indikation des endogenen Cushing Syndroms auf Basis dieser Tatsache [12].</p> <p>Des Weiteren lassen auch andere aktuell in dem vorliegenden Indikationsgebiet eingesetzte Wirkstoffe, die die Cortisol synthese hemmen, den Schluss bezüglich einer Übertragbarkeit zu, da auch diese sowohl bei Morbus Cushing als auch bei den anderen vom G-BA genannten Subtypen eingesetzt werden und dort gleichermaßen eine Wirksamkeit zeigen.</p> <p>Zusammenfassend kann insofern aus klinischer Sicht auch für den Wirkstoff Osilodrostat angenommen werden, dass das Arzneimittel</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Wirksamkeit für alle Patienten mit endogenem Cushing Syndrom zeigen wird.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Osilodrostat.
2. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A. B. & et al. 2003. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 5593-602.
3. Dorn L. D., Burgess E. S., Dubbert B. & et al. 1995. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43, 433-42.
4. European Medicines Agency (EMA) 2020. Orphan Maintenance Assessment Report - Isturisa (osilodrostat).
5. Nieman, L. K., Biller, B. M. & Findling, J. W. 2008. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 1526-40.
6. Pivonello, R., De Leo, M., Cozzolino, A. & Colao, A. 2015. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine Reviews*, 36, 385-486.
7. Sonino, N. & Fava, G. A. 2001. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *CNS Drugs*, 15, 361-73.
8. Sharma, S. T., Nieman, L. K. & Feelders, R. A. 2015. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*, 18, 188-94.
9. Beauregard C., Dickstein G. & Lacroix A. 2002. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol.*, 1, 79-94.
10. Newell-Price, J., Bertagna, X., Grossmann, A. B. & Nieman, L. K. 2006. Cushing's syndrome. *Lancet*, 367, 1605-17.
11. Tritos, N. A., Biller, B. M. & Swearingen, B. 2011. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*, 7, 279-89.
12. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment report - Isturisa

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5.11.2020
Stellungnahme zu	Osilodrostat (Isturisa®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2020 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Osilodrostat (Isturisa®) von Recordati Rare Diseases Germany GmbH aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Osilodrostat ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom. Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf der zulassungsbegründenden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle keine signifikanten Unterschiede bei der Mortalität und den Nebenwirkungen. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies mit Vorteilen bei einer Reihe von Endpunkten, insb. beim Haupttherapieziel einer Behandlung bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom (freies Cortisol im Urin), die jedoch vom G-BA unberücksichtigt bleiben.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle einen Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für den Endpunkt mUFC (freies Cortisol im Urin) als Haupttherapieziel einer Behandlung bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom. Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die vorgelegten indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Zudem sind auch die nutzentragenden Studienendpunkten in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen.</p>	<p>zum mUFC: 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.</p> <p>Die Ergebnisse beider Studien C2301 und C2302 deuten darauf hin, dass der Cortisol-Spiegel durch die Behandlung mit Osilodrostat den Normalbereich erreicht und der pathologisch veränderte Cortisol-Spiegel stabilisiert wird.</p> <p>zum unadjustierten indirekten 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 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Osilodrostat (D-573)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. November 2020
von 12:37 Uhr bis 13:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Recordati Rare Diseases GmbH:**

Herr Sibeijn
Herr Pedroncelli
Frau Struck
Frau Surmund

Angemeldete Teilnehmer **Dolmetscher Recordati:**

Frau Bentin
Frau Beilfuß

Angemeldete Teilnehmerin der **Uniklinik München:**

Frau Dr. Schilbach

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:37 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich hoffe, Sie verstehen mich. – Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich bitte zunächst um Entschuldigung für die Verspätung von über 35 Minuten, aber wir hatten zum einen unmittelbar vor ihnen eine wesentlich länger dauernde Anhörung, und dann hatten wir gerade noch drei Minuten technische Probleme.

Ich begrüße Sie herzlich zur Anhörung im Verfahren der frühen Nutzenbewertung, hier konkret ein Orphan, Osilodrostat zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Oktober dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, das ist die Firma Recordati Rare Diseases Germany GmbH, und die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir über die gesamte Anhörung ein Wortprotokoll führen und diese auch aufzeichnen, die Anwesenheit kontrollieren. Für das Unternehmen Recordati müssten zunächst Herr Sibeijn, Herr Pedroncelli, Frau Struck und Frau Surmund anwesend sein. Dann müssten wir als Dolmetscher Frau Bentin und Frau Beilfuß haben; beide sind da, wunderbar. Frau Dr. Schilbach von der Uniklinik München müsste anwesend sein – Frau Schilbach fehlt, das müssen wir im Auge behalten –und Herr Dr. Rasch vom vfa, der war die ganze Zeit da. Herr Rasch, sind noch anwesend? – Ja, okay.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses einzugehen. Danach werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Sibeijn, bitte.

Herr Sibeijn (Recordati Rare Diseases): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung von Osilodrostat. Wir freuen uns, dass wir heute die Gelegenheit zu einem Austausch mit Ihnen haben. Bevor ich einige einleitende Worte sage, möchte ich Ihnen die Kollegen vorstellen, die sich mit mir, natürlich in Corona-konformem Abstand, im Raum befinden und heute von unserer Seite an dieser Anhörung teilnehmen. Zu meiner Rechten sitzt Alberto Pedroncelli, Clinical Medical Lead for Endocrinology von Recordati. Er war an der Durchführung der klinischen Studien zu Osilodrostat beteiligt. Daneben sitzt Nina Surmund, die uns bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Zu meiner Linken sitzt Carolin Struck; sie ist Statistikerin und hat die Durchführung zusätzlicher statistischer Analysen für die Nutzenbewertung von Osilodrostat betreut. Mein Name ist Bas Sibeijn, und ich der Commercial Director Europe und Interim General-Manager oder Geschäftsführer von Recordati Rare Diseases Germany.

Ich möchte in diesem Zusammenhang kurz darauf hinweisen, dass Herr Pedroncelli kein Deutsch spricht. Deshalb wird eine Dolmetscherin die Anhörung für ihn simultan übersetzen. Seine Wortbeiträge wird Frau Surmund für Sie auf Deutsch jeweils kurz zusammenfassen. Uns ist bewusst, dass dies eine kontinuierliche Diskussion stören kann; es war uns jedoch wichtig, dass Sie die Gelegenheit haben, direkte Fragen zum Studienprogramm von Osilodrostat von jemandem beantwortet zu bekommen, der diese von Anfang an mitbetreut hat und sich auch medizinisch in der Indikation sehr gut auskennt.

Wir sprechen heute über die Nutzenbewertung unseres Produktes Isturisa, ein Orphan Drug mit dem Wirkstoff Osilodrostat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom. Die zugrunde liegende Ursache der Erkrankung ist in den meisten Fällen – circa 70 bis 80 Prozent – ein gutartiger ACTH-produzierender Tumor in der Hirnanhangdrüse. Das Hormon ACTH regt die Produktion von Glukokortikoiden wie dem Stresshormon Kortisol in der Nebenniere an. In der Folge kommt es zu einer massiven Überproduktion von Kortisol, dem Hyperkortisolismus. Zur Erstlinientherapie wird aktuell, sofern möglich, die chirurgische Entfernung des ursächlichen Tumors empfohlen und in der Praxis auch primär durchgeführt. Im Zusammenhang mit der Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms ergibt sich jedoch eine besondere Diagnose und Therapiesituation. Als Folge des Hyperkortisolismus, dem Leitsymptom des Cushing-Syndroms, zeigt sich bei den Patienten ein vielschichtiges Bild an klinischen Anzeichen wie Stammfettsucht, ein rundes Gesicht, Hautrötung, rötlich verfärbte Dehnungstreifen auf der Haut, proximale Muskelschwäche oder Hirsutismus neben einer Reihe schwerwiegender Komorbiditäten. Hierzu zählen kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt aufgrund von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie oder Fettstoffwechselstörungen, Knochenerkrankungen wie zum Beispiel Osteoporose, aber auch psychische Erkrankungen, insbesondere Depressionen. Im Zusammenhang mit dieser besonderen Therapiesituation kommt dem mittleren Kortisolspiegel im Urin, kurz mUFC, ein besonderer Stellenwert zu. Es handelt sich hierbei aus klinischer Sicht um den Endpunkt zur Messung der Krankheitskontrolle. Eine Verbesserung der eben beschriebenen schwerwiegender Komorbiditäten und folglich einer reduzierten Morbidität und Mortalität wird ebenfalls über eine Normalisierung des Kortisolspiegels erreicht.

Da sich häufig auftretende Komorbiditäten jedoch erst längerfristig zurückbilden, stellt der mUFC den einzigen direkt messbaren Faktor zur unmittelbaren Feststellung eines Therapieerfolges dar. Die deutsche Leitlinie beschreibt die Symptome des Cushing-Syndroms als direkte klinische Folge von erhöhtem Kortisolspiegel. Insofern ist aus Sicht von Recordati ein direkter Symptombefund sowie eine Patientenrelevanz gegeben. Die Reduktion des Hyperkortisolismus, gemessen über die Normalisierung des mUFC, als das Haupttherapieziel bei endogenem Cushing-Syndrom sollte in diesem Zusammenhang für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die Nutzenbewertung haben wir die Ergebnisse der Studie C2301 sowie der Studie 1201 eingereicht, auf denen gemäß EMA die Zulassung für das genannte Label beruht. Bei der Studie C2301 handelt es sich um eine Phase-III-Studie inklusive einer doppelblinden randomisierten Phase. Hier wurde ein sogenanntes randomised withdrawal durchgeführt. Patienten, die zu Woche 24 die Einschlusskriterien erfüllt haben, wurden eins zu eins zu Osilodrostat oder Placebo randomisiert. In der Randomised-withdrawal-Phase wurde als primärer Endpunkt die Beibehaltung der Kontrolle des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin mUFC und somit die Stabilität des Behandlungseffektes untersucht.

Mit der Stellungnahme haben wir außerdem Daten der Studie C2302 nachgereicht. Der finale Studienbericht dieser Studie stand zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht zur Verfügung. Im Gegensatz zur Studie C2301, in der die Auswirkungen eines Absetzens bei Patienten, die zuvor vollständig auf Osilodrostat angesprochen hatten, im Rahmen eines randomised withdrawal untersucht wurden, beinhaltet die Studie C2302 einen initialen zwölfwöchigen randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Vergleich von Osilodrostat-naiven Patienten, die der G-BA als relevant für die Nutzenbewertung

hervorgehoben hat. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die bereits im Dossier dargestellten Effekte der Studie C2301. Eine Normalisierung des Kortisolspiegels tritt unter Osilodrostat schnell ein und kann über mindestens 48 Wochen beibehalten werden. So zeigen rund 77 Prozent der Osilodrostat-naiven Patienten nach zwölfwöchiger Behandlung ein vollständiges Ansprechen, wobei das mUFC größer ist als ULN, wohingegen unter Placebo lediglich 8 Prozent der Patienten eine Normalisierung des Kortisolspiegels erreichten. Das relative Risiko lag hierbei bei 9,64. Die Patienten hatten unter Osilodrostat eine fast zehnmal so hohe Chance, ihren Kortisolspiegel zu normalisieren. Die hohe Ansprechrate wurde bis zum Ende der Core Period aufrechterhalten und betrug immer noch rund 70 Prozent zu Woche 48.

Bei der Betrachtung körperlicher Anzeichen des endogenen Cushing-Syndroms zeigt zu Woche 48 über die Hälfte der Patienten eine Verbesserung gegenüber Baseline. Zudem konnte für alle Patient-Reported-Outcomes eine deutliche Verbesserung über 48 Wochen gezeigt werden. Auch in dieser Studie lag zum Beispiel die Verbesserung im Cushings Quality of Life über dem mCID von 10,1 Punkten, wobei die mittlere Verbesserung bei 12,0 Punkten lag. Die Studien C2301 und C2302 stellen in der Gesamtschau ein umfassendes Evidenzpaket dar und zeigen anhand von gleichgerichteten Effekten in beiden Studien die Wirksamkeit von Osilodrostat, sowohl bei Osilodrostat-naiven Patienten als auch im Rahmen eines randomized withdrawals. In beiden Studien wurden Patienten mit Morbus Cushing, der häufigsten Form des Cushing-Syndroms, untersucht. Aufgrund des Wirkmechanismus von Osilodrostat, der auf der Hemmung der Kortisolsynthese per se beruht und daher unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie des Cushing-Syndroms ist, kann jedoch von einer Übertragbarkeit der Daten auf die Gesamtheit des endogenen Cushing-Syndroms ausgegangen werden. Unterstützt durch die Daten der Studie 1201 mit den Patienten anderer Cushing-Typen erfolgte daher auch die Vergabe des beschriebenen Anwendungsgebietes seitens der EMA.

Zusammenfassend bietet Osilodrostat Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom einen kausalen Therapieansatz, der zu einer beträchtlichen Verbesserung des Krankheitszustandes und damit langfristig zu einem veränderten Auftreten von schwerwiegenden Komorbiditäten und in der Folge auch zu einer verbesserten Lebensqualität führt – und das bei einem guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Wir freuen uns auf die folgende Diskussion mit Ihnen und stehen für Ihre Fragen sehr gerne zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sibeijn, für diese Einführung. – Meine erste Frage, bevor ich die Frage-und-Antwort-Runde mit den Bänken und der Patientenvertretung eröffne, geht an Frau Dr. Schilbach, die wir seit 13:42 Uhr unter uns begrüßen können. Frau Dr. Schilbach, Herr Sibeijn hat eben das Thema der Übertragbarkeit angesprochen. Das würde ich gerne vertiefen. Ist aus Ihrer Sicht als Klinikerin davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie C2301 auf die in der Studie nicht berücksichtigten Patienten – das sind die mit Morbus Cushing, die für eine chirurgische Behandlung infrage kamen, sowie für Personen mit Cushing-Syndrom aufgrund einer ektopischen ACTH-Sekretion oder einer adrenalen CS – übertragbar sind? – Erste Frage.

Zweite Frage – auch das hat Herr Sibeijn als wichtigen Punkt angesprochen –: Wie wird aus Sicht der klinischen Praxis die Patientenrelevanz des Laborparameters freies Kortisol im 24-Stunden-Urin eingeschätzt?

Dritte Frage: In welchem Zeitraum, wenn man den irgendwie quantifizieren kann, können in der klinischen Praxis Verbesserungen der Symptomatik bei behandelten Patienten mit Cushing-Syndrom beobachtet werden?

Das wäre zum Einstieg etwas, was wir gerne von Ihnen als Klinikerin hören würden. – Frau Schilbach, bitte.

Frau Dr. Schilbach (Uniklinik München): Vielen Dank. – Können Sie mich alle hören? Bei mir gab es Verbindungsprobleme. Ich war eigentlich seit 12 Uhr da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir hören Sie wunderbar. Wir haben erst nach 12:30 Uhr angefangen. Vorher hat es sich gezogen, gezogen, gezogen. Da gab es einen wissenschaftlichen Diskurs für einen anderen Wirkstoff, den ich trotz Gewaltandrohung nicht bremsen konnte. Vor diesem Hintergrund mussten Sie warten. – Bitte schön.

Frau Dr. Schilbach (Uniklinik München): Zur ersten Frage: Wie ist die Übertragbarkeit auf Patienten vor einer Operation und auf Patienten, die ein Cushing-Syndrom durch einen adrenalen Tumor oder durch eine ektope ACTH-Synthese haben? Meiner Ansicht nach und aus Sicht von uns Klinikern ist sie sehr gut übertragbar, weil bei allen diesen Erkrankungen die Endstrecke in der Nebenniere ist, dort, wo das Kortisol produziert wird. Das Medikament wirkt genau an dieser Endstrecke, nämlich an der Nebenniere, wo es ein Enzym blockiert, wo letztlich das Kortisol, das für alle Symptome und Komorbiditäten verantwortlich ist, gebildet wird. Insofern sind wir uns sehr sicher, dass es übertragbar ist. Auch wenn man es mit den anderen Medikamenten vergleicht, die wir peripher benutzen, also Ketoconazol und Metopiron, wo wir schon wissen, dass die bei den anderen Entitäten wirken, sehen wir das Medikament hier gut einsetzbar. – Das zur ersten Frage.

Noch spezieller zu den Patienten vor Operation: Die Pathophysiologie ist nicht anders vor oder nach einer Operation, sodass wir hier den Nutzen genauso sehen.

Die zweite Frage zum Kortisol im Urin: Das ist für uns Endokrinologen der einzige Parameter, den wir in der Hand haben. Das ist problematisch, weil es für die Patienten aufwendig ist, das zu sammeln, aber alle anderen Symptome, die wir haben, die wir sozusagen den Patienten ansehen oder messen können, verändern sich so langsam, dass wir keine Chance haben, eine Verbesserung oder Verschlechterung der Erkrankung frühzeitig zu erkennen.

Beim Urinkortisol ist es so, dass das der einzige Parameter ist, der uns zur Quantifizierung zur Verfügung steht. Im Prinzip ist es so, dass das freie Kortisol im Serum von der Nebenniere volatil ausgeschüttet wird. Wenn wir Blut abnehmen, haben wir im Prinzip einen Sekundenwert, der uns nicht sagt, ob wir gerade am Gipfel eines Pulses oder am Boden sind. Dieses 24-Stunden-freie Kortisol zeigt uns im Prinzip das Integral vom Serum Kortisol über einen Tag und ist damit ein sehr guter Parameter. Alle anderen Möglichkeiten, auch das Kortisol im Speichel zu bestimmen, sind nicht quantifizierbar und zeigen uns damit nicht gut eine Verbesserung oder Verschlechterung an. Zu den Symptomen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, zu den Symptomen, genau, das war der dritte Teil.

Frau Dr. Schilbach (Uniklinik München): Mit den Symptomen ist die Problematik folgendermaßen: Wir haben kein pathognomonisches Symptom beim Morbus Cushing oder bei allen Cushing-Syndromen. Das heißt, die Symptome, die wir vorrangig haben, sind relativ

unspezifisch wie Gewichtszunahme, Bluthochdruck, Zuckerstoffwechselstörung. Bis die sich verändern, dauert es Monate, manchmal Jahre. Gerade bei den psychischen Veränderungen, die hier auftreten, sehen wir oft eine Veränderung erst nach über einem Jahr. Bei den metabolischen und den körperlichen Veränderungen sehen wir frühestens eine Veränderung nach einem Vierteljahr. In vielen Fällen dauert es aber ein halbes Jahr bis zu einem Jahr, bis wir die Veränderungen sehen. – Ich glaube, Sie hatten noch eine dritte Frage, oder habe ich alle beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das hatten Sie gerade: In welchem Zeitraum können klinische Praxisverbesserungen, Symptomatik, das haben Sie gerade beantwortet. – Die zweite Frage war das Kortisol im 24-Stunden-Urin und die erste Frage war, auch das haben Sie beantwortet, Übertragbarkeit. – Okay. Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Lenzen und Frau Afraz. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe auch eine Frage an Frau Schilbach. Können Sie etwas zur Häufigkeitsverteilung von Männern und Frauen bei diesem Krankheitsbild sagen? Unterscheiden sich Prognose, Krankheitsverlauf, Komplikationen usw. zwischen männlichen und weiblichen Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schilbach.

Frau Dr. Schilbach (Uniklinik München): Es ist folgendermaßen: Das Cushing-Syndrom ist etwas häufiger bei Frauen, ungefähr, wenn man alles zusammennimmt, 70 Prozent Frauen, 30 Prozent Männer. Die Prognose zwischen den Geschlechtern aufzuteilen, ist sehr schwierig. Was wir wissen, ist, dass je besser die Therapie eingehalten werden kann, also letztlich, je besser die Therapieakzeptanz ist, desto besser ist die Prognose. Das sehen wir einen Tick besser bei den Frauen als bei den Männern; so ist die klinische Erfahrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Afraz.

Frau Afraz: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum haben Sie in der Studie ein Withdrawal-Design gewählt und nicht von vornherein die Studie ohne Vorselektion der Patienten geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU? – Herr Pedroncelli.

Herr Pedroncelli (Recordati Rare Diseases): Thank you, for your question. I will start the response in English, than Mrs. Surmund will translate into German for you.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem.

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Übersetzung für Herrn Pedroncelli: Ich werde zusammenfassen: Zum Zeitpunkt der Studienentwicklung gab es verschiedene Diskussionen mit verschiedenen HTA-Organisationen, unter anderem mit der EMA, wo schlussendlich die Entscheidung war, dass Placebo in diesem Fall der angemessenste Komparator war. Besonders um die Dauer zu begrenzen, in der Patienten Placebo ausgesetzt waren, wurde dieses Randomized withdrawal-Design gewählt, um den Patienten zu erlauben, bevor sie auf

Placebo gesetzt wurden, eine Normalisierung des Kortisolspiegels schon erreicht zu haben, also dass man den Zustand der Patienten nicht von Anfang an gleich verschlechtert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Afraz, reicht das?

Frau Afraz: Es reicht erst mal. Herr Lenzen hat auch gleich eine Frage zum Withdrawal-Design. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Lenzen, eine weitere Frage zum Design. Dann würde ich – –

Herr Dr. Lenzen: Nein, dann doch noch mal zu der Frage von Frau Afraz. – Ich habe es noch nicht so richtig verstanden. Sie haben gerade dargestellt, dass die Dauer der Exposition der Patienten zu Placebo kurzgehalten werden sollte; soweit ist es erst einmal verständlich. Die Randomized-withdrawal-Phase dauert acht Wochen. Aber wie erklärt es sich, dass Sie die weitere Studie aufgesetzt haben, diese Studie 2302? Da wurden doch die Patienten von vornherein auf Placebo gesetzt, und das sogar über zwölf Wochen. Wie steht das im Zusammenhang mit der Ausführung, die Sie gerade gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Pedroncelli.

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Übersetzung für Herrn Pedroncelli: Ich fasse einmal kurz zusammen: In der Diskussion mit der EMA und der FDA wurde sich auf das Studiendesign geeinigt. Insbesondere die FDA hat zum Beispiel beide Studien gefordert, sowohl das Randomized-withdrawal-Design als auch eine initiale Placebobehandlung. Die FDA hat schlussendlich die Zulassung auf Basis der Randomized-withdrawal-Studie gewährt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lenzen, Frau Afraz, ist das jetzt beantwortet oder immer noch nicht?

Herr Dr. Lenzen: Ja, vielen Dank. – Ich habe gleich noch eine Nachfrage zu der Randomized-withdrawal-Studie. Da ist es so, dass nur 50 Prozent der Patienten, die initial in die Studie eingeschlossen wurden, den Randomized-withdrawal-Teil überhaupt erst erreichen, und die anderen 50 Prozent brechen die Studie ab. Wie erklären Sie sich diese sehr hohe Abbrecherrate?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Pedroncelli.

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Übersetzung für Herrn Pedroncelli: Ich fasse einmal kurz zusammen: Zur Aufklärung vielleicht: In der Studie gab es 52 Prozent der Patienten, die die Kriterien für den Einschluss in diese Randomized-withdrawal-Studie getroffen haben. Die anderen Prozent, die die Normalisierung oder die Einschlusskriterien nicht erreicht haben, wurden dennoch auf Open-label-Osilocodrostol weiterbehandelt. Insofern gab es einen frühen Abbruch in der Studie nur bei 17,5 Prozent, was als sehr gering einzustufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Jacobs, Frau Teupen und noch mal Frau Afraz. – Frau Jacobs, FB-Med.

Frau Jacobs: Ich möchte noch einmal auf den mUFC zurückkommen und habe eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum mUFC außerhalb des Normalbereiches. Für diesen Endpunkt wurde in der Studie C2301 ein mUFC-Kontrollverlust definiert mit einem Anstieg des mUFC auf über 1,5-mal des ULN, während in der Studie C2302 ein Schwellenwert von 1,3-mal ULN für den Kontrollverlust verwendet wurde. Können Sie kurz erläutern, warum hier unterschiedliche Schwellenwerte in der Endpunktdefinition verwendet wurden? Vielleicht als Frage an die Klinikerin: Wie ist die Relevanz der beiden Schwellenwerte für die Feststellung eines Kontrollverlustes zu bewerten? Wie wird in der klinischen Praxis ein Kontrollverlust nach vorangegangener Normalisierung des mUFC definiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir fangen mit dem pU an, danach Frau Schilbach.

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Übersetzung für Herrn Pedroncelli: In der Studie C2301 wurde als Einschlusskriterium ein UFC-Wert über 1,5-mal im upper limit of normal definiert, in der C2302 wurde für dieses Einschlusskriterium der Wert 1,3-mal im upper limit of normal definiert. Insofern wurde das Ansprechen oder die Response in Line mit den Einschlusskriterien gewählt und die gleichen Kriterien hier angesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schilbach ergänzend. Sie waren auch angesprochen.

Frau Dr. Schilbach (Uniklinik München): In der Klinik machen wir es so: Wir berechnen nicht klar, ob das 1,3 oder 1,5 oberhalb der Norm ist. Wenn wir eine leichte Abweichung sehen, dann würden das bei einer einfachen Bestimmung zunächst noch nicht als Kontrollverlust werten, sondern würden die Bestimmung wiederholen, weil es Schwankungen geben kann, wie es letztlich auch in Studien immer mit dem mUFC gemacht wird. Einen richtigen Kontrollverlust würden wir wahrscheinlich erst ab über dem Zweifachen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schilbach. – Frau Jacobs, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Jacobs: Ja, in Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann Frau Teupen, Frau Afraz.

Frau Teupen: Das hat sich erledigt. Meine Frage zu den Schwellenwerten hat Frau Schilbach gerade beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Afraz, bitte.

Frau Afraz: Ich wollte den pU gerne fragen. Wir haben gerade über Placebo gesprochen, deshalb explizit die Frage, warum Sie sich für Placebo und nicht für irgendeine aktive Kontrolle entschieden haben. Im Anschluss würde ich gerne von Frau Dr. Schilbach wissen: Man liest von vielen Optionen. Was hätten Sie gemacht, bevor es dieses Medikament gab, oder wie haben Sie Patienten behandelt? Das würden wir gerne wissen. – Danke schön im Voraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Frau Schilbach, bitte. Sie haben sich ohnehin gemeldet.

Frau Dr. Schilbach (Uniklinik München): Ich würde gern noch eine Ergänzung zu der Frage davor geben. Selbstverständlich streben wir ein mUFC im Normbereich an. Bevor wir eine Therapie ändern, beobachten wir etwas länger, als das womöglich in der Studie gemacht wird.

Die zweite Frage ist, was wir gemacht haben, bevor es Osilodrostat gab. Wir hatten andere periphere Medikamente zur Verfügung; das sind zum einen Ketoconazol und Metopiron, was regelmäßig eingesetzt wird und auch wurde. Wir stellen tatsächlich jetzt viele Patienten um. Das hat Gründe, vor allem in den Nebenwirkungsprofilen der anderen beiden Medikamente. Also, das Ketoconazol ist stark hepatotoxisch, und die Patienten brauchen relativ hohe Dosen, um das Cushing zu kontrollieren. Oft müssen wir die Ketoconazol-Dosis reduzieren, weil die Leber das nicht verträgt und wir einen deutlichen Anstieg der Leberwerte sehen. Zusätzlich muss das Medikament öfter gegeben werden, dreimal am Tag, was für berufstätige Patienten, was viele Patienten bei uns sind, weil sie in einem Alter sind, in dem man noch im Beruf steht, immer ungünstig ist. Bei Metopiron haben wir oft das Problem, dass das sehr große Kapseln sind. Die sind fast zwei Zentimeter groß, und die Patienten müssen drei- bis viermal täglich mehrere davon einnehmen. Viele Patienten können das nicht tolerieren; die haben Übelkeit, zum Teil Erbrechen. Diese jetzt kleinen Tabletten, die Osilodrostat-Tabletten, sind je nach Dosis deutlich kleiner, unter einem Zentimeter; das macht einen großen Unterschied für manche unserer Patienten. Aus diesem Grund stellen wir doch häufig um. Eine weitere Nebenwirkung gibt es bei Metopiron, die unsere Patienten belastet, und das ist Schwindel, der relativ häufig auftritt, den wir bei den Patienten mit Osilodrostat noch nicht erlebt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schilbach. – Jetzt habe ich Herrn Pedroncelli und Frau Surmund.

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Übersetzung für Herrn Pedroncelli: Zum Zeitpunkt der Studienentwicklung gab es global und auch im US-Markt nur die Pasireotid-Zulassung. Insofern ist es schwierig gewesen, eine randomisiert kontrollierte doppelblinde Studie durchzuführen aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen von Pasireotid. Man hätte in dem Fall eine doppelblinde Doppeldummystudie durchführen müssen. Dagegen wurde sich entschieden und Placebo gewählt. Aus diesem Grund wurde sich mit der EMA darauf verständigt, dass Placebo die beste Möglichkeit einer Studiendurchführung in diesem Fall bietet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Surmund, Frau Jacobs, Frau Schilbach und Frau Afraz.

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Das hat sich mit Herrn Pedroncellis Antwort gerade erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Jacobs, FB-Med.

Frau Jacobs: Frau Afraz hat eine Nachfrage, ich glaube zu dem Placeboeffekt. – Ich habe eine kompliziertere Frage.

Frau Afraz: Dann frage ich noch vorher. – Eine Frage an den pU: Wenn das unter anderem ein Zulassungsproblem in den USA war, wie wurden die Patienten behandelt, bevor es Ihr Medikament gab? Hat man da nichts gemacht? Wissen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Übersetzung für Herrn Pedroncelli: Vor der Zulassung war in den USA Pasireotid als subkutane Formulation die einzige zugelassene Medikation. Die wurde auch bei der FDA geprüft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Jacobs, dann Frau Schilbach. – Frau Jacobs.

Frau Jacobs: Ich habe einige Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Auswertung der patientenberichteten Endpunkte, zum Beispiel der EQ-5D VAS in der Studie 2301. In Ihrer Stellungnahme gehen Sie auf die Diskrepanzen zwischen den Analysen im Studienbericht und den Analysen im Modul 4 bezüglich der berücksichtigten Patientenpopulationen ein. Für den Studienbericht haben Sie die Analysen mittels Mixed Model Repeated Measures durchgeführt, und Sie führen in Ihrer Stellungnahme dazu aus, dass für diese Analysen Personen mit einer Therapieeskalation, also einer Dosiserhöhung, während der randomisierten Periode oder Personen mit einem Studienabbruch als Fehlen definiert wurden. Für die im Dossier vorgelegten ANCOVA-Analysen, die dem ITT-Ansatz folgen sollen, wurden dagegen nur Patienten als fehlend betrachtet, wenn sie die Studie abgebrochen haben. Sie erklären in Ihrer Stellungnahme, dass für die Auswertung der randomisierten Periode im Dossier nach dem ITT-Ansatz alle verfügbaren Daten für jeden Studienteilnehmer verwendet wurden, und dass fehlende Daten mittels MMRM, basierend auf dem Durchschnitt früherer Werte importiert wurden. Verstehen wir das richtig, dass fehlende Werte mit dem Schätzer aus dem MMRM der vorhergehenden Visite ersetzt wurden, um dann eine ANCOVA durchzuführen? Können Sie in dem Zusammenhang auch erläutern, warum Sie für diese Auswertung der patientenberichteten Endpunkte nach dem ITT-Ansatz nicht gleich ein MMRM wie für den Studienbericht als Analysemodell gewählt haben, sondern eine ANCOVA? Vielleicht können Sie erst einmal auf diese Fragen eingehen, bevor ich zu meinen weiteren Fragen komme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Frau Struck, die sich von Recordati dazu gemeldet hat. – Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Recordati Rare Diseases): Wir haben die fehlenden Werte anhand einer mUFC-Methode importiert, das heißt, basierend auf den letzten Beobachtungen, die wir für die Patienten haben. Darüber wurde dann eine ANCOVA berechnet. Die Analysen wurden so durchgeführt, um eine nachvollziehbare Darstellung aller Ergebnisse in relativ gutem Zusammenhang mit dem SAP darzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jacobs.

Frau Jacobs: Also haben wir das aus der Stellungnahme falsch entnommen, dass Sie mittels MMRM-Daten fehlende Werte ersetzt haben. Okay. – Dann hätte ich noch weitere Fragen oder Anmerkungen. Da uns Angaben zum Modell der ANCOVA-Analyse nicht vorliegen und wir auch keine Information zum Anteil der Personen mit einem Abbruch der randomisierten Therapie haben, können wir Ihre Erläuterung zu den Analysen nicht vollständig nachvollziehen. Daher habe ich drei Fragen. Können Sie uns Angaben zu den Rücklaufquoten der einzelnen Fragebögen zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten und zum Anteil der Patienten machen, die während der randomisierten Periode eine Therapieeskalation

bekommen haben? Können Sie uns für die ANCOVA-Auswertung vollständige Angaben zu dem Modell geben? Uns interessieren Modellparameter, berücksichtigte Kovariaten, eventuell Angaben zu berücksichtigten Messwiederholungen, insofern diese berücksichtigt wurden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Recordati Rare Diseases): Ich würde kurz auf den statistischen Aspekt eingehen. – Wir haben die Analysen wie im SAP definiert durchgeführt, um dort möglichst nachvollziehbar zu bleiben. Das heißt die Modelle entsprechen eins zu eins den im SAP aufgeführten. – Auf die anderen Fragen würden meine Kollegen antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön. Wer macht das? – Herr Pedroncelli.

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Übersetzung für Herrn Pedroncelli: Während der Studie wurden alle Patient-Reported-Outcomes zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt, also durch die Patienten selber ausgefüllt. Während der achtwöchigen randomisierten Phase war es so, dass die Patienten, sobald sie eine Dose Increase hatten, auf Open-label-Osilodrostat umgestellt wurden. Wenn ich vielleicht an der Stelle noch eine Sache ergänzen dürfte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Wir haben gesehen, dass bei den Patienten, die randomisiert wurden, die Rücklaufquoten durchgängig über 70 Prozent lagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Jacobs?

Frau Jacobs: Den Analysen aus dem Studienbericht können wir so jetzt folgen. Wir haben aber trotzdem die Nachfrage, wie Ihr Modell für die ANCOVA ausgesehen hat. Diese Auswertung haben Sie für das Dossier nach dem ITT-Ansatz präsentiert. Deshalb die Nachfrage: Können Sie uns die statistischen Outputs zur Verfügung stellen oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Frau Struck.

Frau Struck (Recordati Rare Diseases): Danke schön. – Die Modellparameter in der ANCOVA sind genau die gleichen, die für das MMRM gewählt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Jacobs.

Frau Jacobs: In Ordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Frage, Frau Jacobs?

Frau Jacobs: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich noch die alte Meldung von Frau Dr. Schilbach und dann Frau Afraz. – Frau Schilbach, Sie hatten sich vor geraumer Zeit zu Wort gemeldet.

Frau Dr. Schilbach (Uniklinik München): Ich würde gern noch eine Ergänzung zu Pasireotid machen. Das habe ich vorhin als mögliches Therapeutikum nicht erwähnt, weil es einen anderen Ansatz hat als die peripheren. Das ist ein Medikament, das uns bei Morbus Cushing tatsächlich nur zur Verfügung steht, da es direkt an dem Tumor ansetzt. Das ist ein guter Ansatz. Leider sehen wir, dass nicht einmal die Hälfte der Patienten gut darauf anspricht. Wir haben ein weiteres Problem: Herr Pedroncelli sagte, es muss eine subkutane Injektion sein, die muss meist mehrfach täglich sein. Inzwischen steht uns ein Präparat mit Langzeitwirkung zur Verfügung, das einmal im Monat injiziert wird. Hier haben wir das Problem, dass die Patienten mit Cushing-Syndrom oft Blutungsneigung haben, zum Beispiel schnell blaue Flecke bekommen, und eine solche intramuskuläre Injektion, bei der nicht nur wie bei einer Impfung ein kleines Volumen abgegeben wird, sondern ein großes, kann den Patienten unter Umständen Probleme bereiten. Ein weiteres Problem, das wir mit dem eigentlich sehr guten Medikament haben, ist, dass eine Zuckerkrankheit eine sehr häufige Nebenwirkung ist, die wir bei den Patienten mit Cushing-Syndrom sowieso als Komorbidität haben und da häufig leider eine Verschlechterung sehen, sodass wir das weitaus nicht allen Patienten mit Morbus Cushing zur Verfügung stellen können. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schilbach, für diese Ergänzung. – Frau Afraz, bitte schön, nächste Frage.

Frau Afraz: Frau Dr. Schilbach hat genau das genau beantwortet, was ich fragen wollte, den Stellenwert von Pasireotid. Danke schön dafür. Deshalb ziehe ich zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. Ich frage: Weitere Fragen, Wortmeldungen? – Frau Jacobs, bitte, FB-Med.

Frau Jacobs: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich des Endpunktes „Klinische Anzeichen/Äußere Merkmale“. Ist es richtig, dass in der Studie C2302 die Beurteilung der klinischen Anzeichen ebenfalls durch das lokale Prüfpersonal erfolgt ist analog zu der Studie C2301? – Das ist die erste Frage.

Die zweite ist: Verstehen wir es richtig, dass sich die dargestellten Ergebnisse der Veränderungen in den klinischen Anzeichen in der Studie C2301 auf den Vergleich zur Studienbaseline beziehen und keine Auswertungen vorliegen, speziell für die randomisierte Periode, die quasi die Veränderungen in Bezug auf den Beginn der randomisierten Periode abbilden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Übersetzung für Herrn Pedroncelli: Ja, genau, Patienten wurden immer befragt, wie sich die Veränderung gezeigt hat. Als Baseline wurde hier der Start der Studie gewählt, also der Start, wann alle Patienten zunächst auf 2 mg eingestellt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage?

Frau Jacobs: Die Frage noch einmal: Können Sie zur lokalen versus zentralen Beurteilung der Fotografien Stellung nehmen? Oder haben Sie die Frage nicht verstanden?

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Übersetzung für Herrn Pedroncelli: Ja, genau, das war die gleiche Auswertung. Es wurde auch lokal von dem Investigator jeweils basierend auf seiner Expertise eine Einschätzung gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Stellt Sie das zufrieden?

Frau Jacobs: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Dann Frau Teupen.

Frau Teupen: Meine Frage wollte ich eigentlich gar nicht stellen. Aber ist in der Stellungnahme nicht doch ein patientenrelevanter Endpunkt? Er wurde nicht dargestellt, weil es bis eben unklar gewesen ist. Aber das ist eher eine interne Frage, also später. Oder vielleicht kann Frau Schilbach dazu etwas sagen. Das sind eigentlich die relevanten Endpunkte, die Stammfettsucht und so weiter. Wenn die sich verbessern, ist es doch äußerst relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schilbach.

Frau Dr. Schilbach (Uniklinik München): Das ist natürlich relevant. Leider dauert es oft sehr lange, bis wir Veränderungen sehen. Das ist das Problem in der kurzfristigen Beurteilung, in der Therapie. Ich hatte mich sowieso gemeldet, weil ich noch zu den Beurteilungen ergänzen wollte, dass wir es in der Klinik oft nach Checklist-System machen. Das heißt, wir untersuchen die Patienten klinisch auf bestimmte Symptome. Beim Cushing sind das zum Beispiel gerissene Hautstreifen; das ist eine Rötung im Oberkörper-/Kopfbereich, das sind bestimmte Körperumfänge, um einige zu nennen. So versuchen wir, Veränderungen etwas zu objektivieren, was natürlich schwierig ist. Zum Beispiel ein rotes Gesicht, für das dieses Plethora ein Symptom ist, ist ganz schwierig zu beurteilen, und das geht eigentlich nur, wenn man den Patienten mehrfach im Verlauf gesehen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Frau Surmund vom pU.

Frau Surmund (Recordati Rare Diseases): Vielleicht hier noch eine Ergänzung aus unserer Sicht: Wir sind durchaus der Meinung, dass es einen sehr patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Da es sich hierbei um optische Veränderungen handelt, die der Patient direkt im Vergleich mit seinen sozialen Kontakten wahrnimmt, sind wir der Meinung, dass hier durchaus eine Patientenrelevanz vorliegt. Wir sehen auch in der Studie durchaus eine Verbesserung dieser Anzeichen. In der 2301 beispielsweise sehen wir zu Woche 24 bei fast 94 Prozent der Patienten unter Osilodrostat eine Verbesserung in mindestens einem der neun Merkmale. Zu Woche 48 sind es auch noch 90 Prozent, und in der 2302 zeigt sich ein ähnliches Bild; auch hier über 50 Prozent der Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline. Zu Woche 48 beispielsweise sieht man in den dorsalen und supraventrikulären Fettpolstern und bei Gesichtsrötung eine Verbesserung. Insofern sind wir schon der Meinung, dass hier durchaus eine Verbesserung stattfindet, die patientenrelevant ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Surmund. – Ich schaue auf die Liste. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer, sofern es gewünscht ist, die Möglichkeit geben, die wesentlichen Punkte aus

den letzten 50 Minuten und die für ihn wichtigen Punkte darzustellen. Wer macht das? Macht das wieder Herr Sibeijn, oder macht das ein anderer? – Ja, bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Sibeijn.

Herr Sibeijn (Recordati Rare Diseases): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine Damen und Herren! Wir möchten uns sehr herzlich für die offene Diskussion heute bedanken und hoffen, dass wir all Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten konnten. Gerne möchte ich die aus unserer Sicht relevanten Punkte in Bezug auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Osilodrostat noch einmal zusammenfassen. Recordati Rare Diseases ist der Ansicht, dass der mUFC das primäre Therapieziel und wichtiger Parameter zur Messung eines Behandlungserfolges und der Krankheitskontrolle, dessen Normalisierung zudem mit der Reduktion einer Vielzahl von schweren Komorbiditäten in Verbindung steht, einen patientenrelevanten Endpunkt für die Behandlung von Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom darstellt. Die vorgelegten Ergebnisse der Studie C2302 unterstreichen zusätzlich zu den Ergebnissen der Studien C2301 und 1201 die Wirksamkeit und den beträchtlichen Zusatznutzen von Osilodrostat hinsichtlich der Reduktion des Hyperkortisolismus bei guter Verträglichkeit und Sicherheit, und zwar unabhängig vom Cushing-Typ. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank a) für die Zusammenfassung und b) dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Das gilt sowohl für den pharmazeutischen Unternehmer wie auch für Frau Dr. Schilbach. Wir werden das, was in der letzten knappen Stunde erörtert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Danke, dass Sie da waren. Diese Anhörung ist damit beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:33 Uhr