

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 C1201 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 Periode 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 C1201 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 C2302? 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-Osilodrostat 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 ULN definiert, in der C2302 wurde für dieses Einschlusskriterium der Wert 1,3-mal ULN 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 Doppel-Dummy-Studie durchführen müssen. Es wurde sich dagegen entschieden und Placebo gewählt. Aus

diesem Grund wurde sich mit der EMA darauf verständigt, dass Placebo in diesem Fall die beste Möglichkeit einer Studiendurchführung 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 Formulierung die einzige zugelassene Medikation. Die wurde auch bei der FDA geproofed.

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 C2301. 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 LOCF-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 es dann an der Stelle 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 Studie C2301 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 Studie C2302 zeigt sich ein ähnliches Bild; auch hier über 50 Prozent der Patienten mit einer Ver-

besserung gegenüber Baseline. Zu Woche 48 beispielsweise sieht man in den dorsalen und supra-ventrikulären 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 C1201 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