

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osilodrostat (Isturisa[®])

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
1.7 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt während der <i>randomized withdrawal</i> Phase (RAS-Population, Woche 26 bis 34) – Mortalität und Morbidität (Studie CLCI699C2301)	12
Tabelle 1-8: Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt während der <i>randomized withdrawal</i> Phase (RAS-Population, Woche 26 bis 34) – Lebensqualität (Studie CLCI699C2301)	21
Tabelle 1-9: Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt der <i>randomized withdrawal</i> Phase (SASR-Population, Woche 26 bis 34) – Sicherheit (Studie CLCI699C2301).....	24
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten, die nicht zu Placebo randomisiert wurden zu Woche 48 – NRP-Population: Morbidität (Studie CLCI699C2301).....	26
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten, die nicht zu Placebo randomisiert wurden zu Woche 48 – NRP-Population: Lebensqualität (Studie CLCI699C2301)	32
Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten, die nicht zu Placebo randomisiert wurden zu Woche 48 – NRP-Population: Sicherheit (Studie CLCI699C2301).....	34
Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	45
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	45

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Wirkmechanismus von Osilodrostat.....	8

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDI-II	<i>Becks Depression Inventory-II</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CD	<i>Cushing's Disease</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CS	<i>Cushing's Syndrom</i>
CYP11B1	Enzym 11 β -Hydroxylase
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life-Questionnaire</i> (Version mit fünf Dimensionen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ITT	<i>Intention To Treat</i>
MID	minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MMRM	<i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i>
mUFC	mittleres freies Cortisol im Urin (<i>mean Urinary Free Cortisol</i>)
NRP	Nicht zu Placebo randomisierte Patienten (<i>Non Randomized to Placebo</i>)
PT	<i>Preferred Term</i>
QoL	Lebensqualität (<i>Quality of Life</i>)
RW	<i>Randomized Withdrawal</i>
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
VAS	visuelle Analogskala (<i>Visual Analog Scale</i>)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Anschrift:	Eberhard-Finckh-Straße 55 89075 Ulm Germany

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Recordati Rare Diseases
Anschrift:	Immeuble le Wilson 70, avenue du Général de Gaulle 92800 Puteaux France

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Osilodrostat
Handelsname:	Isturisa®
ATC-Code:	H02CA02

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Das endogene Cushing-Syndrom (CS) ist durch eine chronische Überproduktion von Cortisol charakterisiert. CS, bzw. ein dauerhaft erhöhter Cortisol-Spiegel im Serum, führt zu einer signifikant erhöhten kardiovaskulären und Stoffwechsel-Morbidität und kann – wenn unbehandelt oder nicht erfolgreich behandelt – zum Tod führen.

Grundsätzlich wird zwischen zwei Arten des endogenen CS unterschieden: das adrenocorticotropes Hormon (ACTH)-abhängige CS sowie das ACTH-unabhängige CS. ACTH ist ein Peptidhormon des Hypophysenvorderlappens, welches u. a. die Nebennierenrinde zur Cortisolproduktion stimuliert. ACTH-abhängiges CS wird entweder durch ein ACTH-ausschüttendes, hypophysäres und kortikotropes Adenom (Morbus Cushing, *Cushing's Disease* (CD)) oder durch eine ektopische ACTH-Ausschüttung aufgrund eines Nicht-Hypophysentumors verursacht. ACTH-unabhängiges CS wird im Wesentlichen durch (überwiegend unilaterale) Cortisol-ausschüttende Adenome, Nierenkarzinome oder Nebennierenhyperplasie verursacht. Beiden Arten des CS ist jedoch gemein, dass sie ultimativ zu einer supraphysiologischen Cortisolproduktion und dem damit einhergehenden chronisch erhöhten Cortisol-Spiegel im Serum führen (siehe auch Abbildung 1-1). Vorrangiges Therapieziel beim CS ist daher eine Senkung des Cortisol-Spiegels, beispielsweise durch die Inhibition der Cortisol-Produktion.

Das zu bewertende Arzneimittel Isturisa® enthält den Wirkstoff Osilodrostat und ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem CS.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Seine therapeutische Wirkung entfaltet Osilodrostat durch die Inhibierung des Enzyms 11 β -Hydroxylase (CYP11B1). CYP11B1, auch als Cortisol-Synthase bezeichnet, ist ein mitochondriales Enzym der Nebennierenrinde, das den terminalen Schritt in der Biosynthese von Cortisol katalysiert (siehe Abbildung 1-1). Bedingt durch diese Inhibierung des letzten Schrittes der Cortisol-Synthese ist davon auszugehen, dass Osilodrostat bei allen Formen des endogenen CS gleichermaßen effektiv ist, unabhängig von der jeweiligen Ätiologie. Auf Basis des hier dargestellten Wirkmechanismus der Hemmung der Cortisol-Synthese, per se unabhängig vom Stimulus, erfolgte auch die Zulassung seitens der European Medicines Agency (EMA) für das breite Anwendungsgebiet „erwachsenen Patienten mit endogenem CS“ ohne Einschränkungen auf bestimmte Typen des CS oder Anforderungen an die Vorbehandlung.

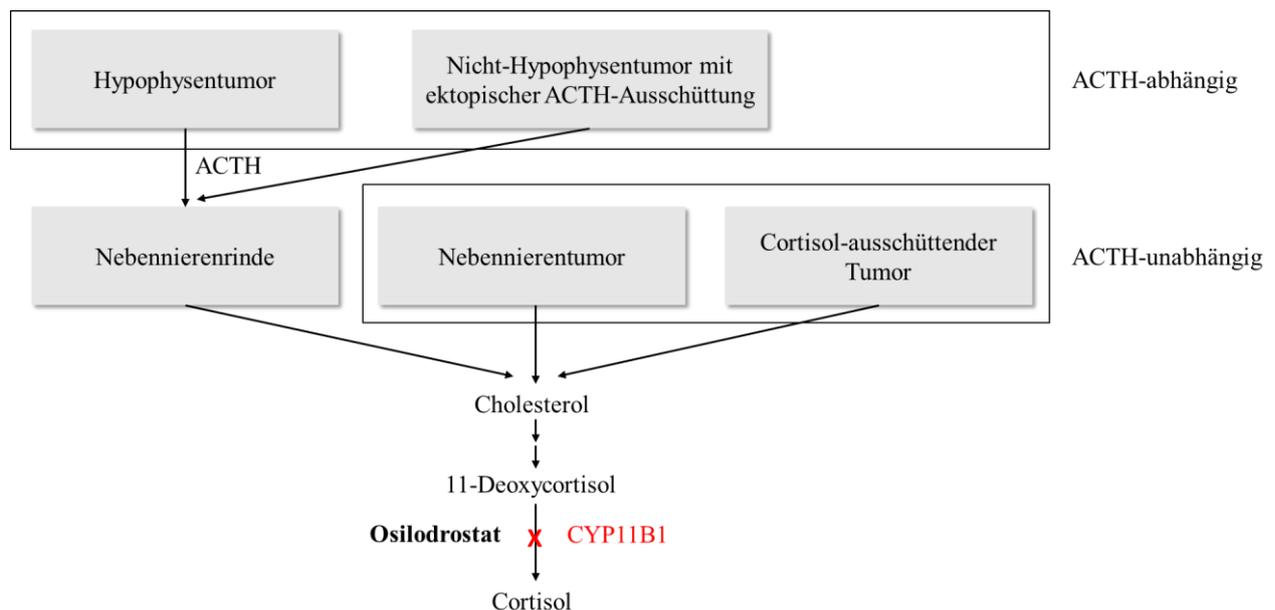


Abbildung 1-1: Wirkmechanismus von Osilodrostat

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Isturisa [®] ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom	09.01.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing Syndrom	-
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Osilodrostat (Isturisa[®]) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom.

Am 15.10.2014 wurde Osilodrostat seitens der Europäischen Kommission die *Orphan designation* gewährt und zur Zulassung bestätigt. Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) werden erfüllt. Hierdurch ist Osilodrostat als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Stattdessen ist das Ausmaß des Zusatznutzens laut G-BA-Verfahrensordnung für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, anhand der Zulassungsstudie(n) nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2). Aus diesem Grund wird keine zVT benannt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt während der *randomized withdrawal* Phase (RAS-Population, Woche 26 bis 34) – Mortalität und Morbidität (Studie CLCI699C2301)

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>Non-Responder/ITT- Ansatz</i>	Vergleich Effektschätzer			
Mortalität					
Anzahl Todesfälle	n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	Es traten keine Todesfälle auf.	Zusatznutzen nicht belegbar
Morbidität					
Vollständige Responderrate bzgl. mUFC zu Woche 34 [%]	n/N (%) [95 %-KI]#	33/36 (91,7 %) [81,2; 100,0]	16/34 (47,1 %) [28,8; 65,3]	Fast doppelte so viele Patienten können unter Osilodrostat-Behandlung eine vollständige Response aufrechterhalten.	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	<i>Non-Responder-Ansatz</i> # RR [95 %-KI] p-Wert	1,95 [1,35; 2,82]; p < 0,001			
Absolute Änderung des mUFC [nmol/24 h] von Woche 26 zu Woche 34	<i>ITT-Ansatz</i> * LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,88 [-1,24; -0,53] (0,176) < 0,001		Klinisch relevanter Erhalt der Reduktion des mUFC unter Osilodrostat-Behandlung.	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	<i>No-Switch-Ansatz</i> ** LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-1,04 [-1,37; -0,72] (0,164) < 0,001			
	<i>ITT-Ansatz</i> * Hedges'g [95 %-KI]	-1,187 [-1,691; -0,684]			
	<i>No-Switch-Ansatz</i> **	-1,509 [-2,035; -0,982]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers <i>Non-Responder/ITT-Ansatz</i>	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>No-Switch-Ansatz</i>	Vergleich Effektschätzer			
	Hedges'g [95 %-KI]				
Zeit (in Tagen) von der Randomisierung bis zum letzten mUFC-Wert ≤ ULN (<i>Time-to loss of Control</i>)	n/N (%)	2/36 (5,6)	20/34 (58,8)	Signifikant geringeres Risiko für einen Verlust der Kontrolle (mUFC-Wert > ULN) unter Osilodrostat-Behandlung.	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
	Mediane Zeit bis zum Ereignis (50 %- Perzentil) [95 %-KI]	NA [NA; NA]	28 [15; NA]		
	Hazard Ratio ^b [95 %- KI], p-Wert	0,06 [0,01; 0,28]; p < 0,0001			
Kardiovaskuläre Stoffwechselwerte assoziiert mit Morbus Cushing					
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	<i>ITT-Ansatz</i> * LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-2,03 [-5,37; 1,31] (1,671) 0,229		Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	<i>No-Switch-Ansatz</i> ** LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	0,31 [-3,20; 3,82] (1,757) 0,860			
	<i>ITT-Ansatz</i> * Hedges'g [95 %-KI]	-0,287 [-0,753; 0,179]			
	<i>No-Switch-Ansatz</i> ** Hedges'g [95 %-KI]	0,042 [-0,422; 0,505]			
Systolischer Blutdruck (mmHg)	<i>ITT-Ansatz</i> * LS-Mean-Differenz [95 %-KI]	-2,47 [-7,14; 2,20]		Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers <i>Non-Responder/ITT- Ansatz</i>	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>No-Switch-Ansatz</i>	Vergleich Effektschätzer			
	(SE) p-Wert	(2,335) 0,295			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	1,46 [-3,09; 6,01] (2,272) 0,523			
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,250 [-0,715; 0,216]			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	0,152 [-0,312; 0,616]			
Gewicht (kg)	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,60 [-1,92; 0,72] (0,659) 0,366		Klinisch relevanter Erhalt der Gewichtsreduktion unter Osilodrostat.	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-10,29 [-16,36; -4,23] (3,030) 0,001			
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,215 [-0,680; 0,250]			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,802 [-1,285; -0,320]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>Non-Responder/ITT- Ansatz</i>	Vergleich Effektschätzer			
	<i>No-Switch-Ansatz</i>				
Body Mass Index (kg/m ²)	<i>ITT-Ansatz*</i>			Klinisch relevanter Erhalt der Reduktion des BMI unter Osilodrostat.	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
	LS-Mean-Differenz	-0,20			
	[95 %-KI]	[-0,69; 0,28]			
	(SE)	(0,242)			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i>				
	LS-Mean-Differenz	-2,88			
	[95 %-KI]	[-4,87; -0,89]			
	(SE)	(0,995)			
	p-Wert	0,005			
	<i>ITT-Ansatz*</i>	-0,198 [-0,663; 0,266]			
	Hedges'g [95 %-KI]				
	<i>No-Switch-Ansatz**</i>	-0,684 [-1,161; -0,207]			
	Hedges'g [95 %-KI]				
Taillenumfang (cm)	<i>ITT-Ansatz*</i>			Signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Osilodrostat.	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, aber mindestens gering
	LS-Mean-Differenz	-0,36			
	[95 %-KI]	[-1,85; 1,13]			
	(SE)	(0,743)			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i>				
	LS-Mean-Differenz	-5,02			
	[95 %-KI]	[-9,69; -0,35]			
	(SE)	(2,332)			
	p-Wert	0,036			
	<i>ITT-Ansatz*</i>	-0,115 [-0,579; 0,349]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers <i>Non-Responder/ITT-Ansatz</i>	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>No-Switch-Ansatz</i>	Vergleich Effektschätzer			
Cholesterin (mmol/L)	Hedges'g [95 %-KI]			Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,508 [-0,979; -0,037]			
	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,16 8-0,48; 0,16 (0,160) 0,327			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,10 [-0,43; 0,22] (0,162) 0,538			
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,234 [-0,699; 0,231]			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,147 [-0,611; 0,318]			
Nüchtern glukose (mg/dL)	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-1,13 [-6,65; 4,40] (2,749) 0,684		Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI]	-5,37 [-11,26; 0,52]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers <i>Non-Responder/ITT-Ansatz</i>	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>No-Switch-Ansatz</i>	Vergleich Effektschätzer			
HDL Cholesterin (mmol/L)	(SE)	(2,935)		Signifikante und relevante Erhöhung des HDL Cholesterin unter Placebo.	Zusatznutzen nicht belegbar
	p-Wert	0,073			
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,097 [-0,561; 0,367]			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,432 [-0,901; 0,037]			
	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,12 [-0,23; -0,02] (0,051) 0,018			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,19 [-0,31; -0,08] (0,057) 0,001			
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,575 [-1,048; -0,102]			
Hämoglobin A1c (%)	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,804 [-1,286; -0,322]		Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,04 [-0,18; 0,10] (0,069) 0,547			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>Non-Responder/ITT- Ansatz</i>	Vergleich Effektschätzer			
	<i>No-Switch-Ansatz</i>				
LDL Cholesterin (mmol/L)	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,12 [-0,29; 0,05] (0,084) 0,150		Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,144 [-0,608; 0,320]			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,347 [-0,814; 0,120]			
	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,10 [-0,38; 0,17] (0,137) 0,461			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-0,05 [-0,33; 0,23] (0,140) 0,709			
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,176 [-0,640; 0,289]			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,089 [-0,552; 0,375]			
Triglyceride (mmol/L)	<i>ITT-Ansatz*</i>			Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers <i>Non-Responder/ITT-Ansatz</i>	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>No-Switch-Ansatz</i>	Vergleich Effektschätzer			
	LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	0,21 [-0,09; 0,52] (0,152) 0,167			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	0,26 [-0,04; 0,56] (0,151) 0,094			
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	0,330 [-0,136; 0,797]			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	0,402 [-0,066; 0,871]			
EQ-5D VAS	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	1,40 [-4,19; 6,99] (2,992) 0,618		Signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes unter Osilodrostat	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	8,29 [2,26; 14,33] (3,231) 0,008			
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	0,111 [-0,353; 0,574]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers <i>Non-Responder/ITT-Ansatz</i>	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>No-Switch-Ansatz</i>	Vergleich Effektschätzer			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	0,607 [0,133; 1,081]			

Abkürzungen: HDL = *High Density Lipoproteine*, ITT = *Intention To Treat*, KI = Konfidenzintervall, KI_o = oberes Konfidenzintervall, KI_u = unteres Konfidenzintervall, LDL = *Low Density Lipoproteine*, mUFC = mittleres freies Cortisol im Urin (*mean Urinary Free Cortisol*), MW = Mittelwert, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N = Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, NA = *not available*, RAS = *Randomized Analysis Set*, RR = Relatives Risiko, SASR = *Safety Analysis Set Randomized*, SD = Standardabweichung (Standard deviation), UE = unerwünschte Ereignisse, ULN = obere Grenze des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*), VAS = visuelle Analogskala (*Visual Analog Scale*)

Fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet

* Alle verfügbaren Daten für jeden Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die randomisierte Phase abbrach (ITT-Ansatz).

** Nur Daten aus der randomisierten Phase wurden verwendet, da Patienten aus Placebo auf Osilodrostat umstellen konnten und daher eine Verbesserung erfahren konnten. Alle Werte nach dem Abbruch werden mit MMRM imputiert. Der Mittelwert der Placebo-Patienten wurde verwendet (No-Switch-Ansatz)

^a gegenüber dem Zeitpunkt der Randomisierung

^b Osilodrostat vs. Placebo

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt während der *randomized withdrawal* Phase (RAS-Population, Woche 26 bis 34) – Lebensqualität (Studie CLCI699C2301)

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – RAS	Typ des Effektschätzers	Osilodrostat N=36	Placebo N=35 (RAS Wirksamkeit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
		Vergleich Effektschätzer			
Lebensqualität					
Cushing's QoL im Studienverlauf					
<i>Total Score</i>	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	0,43 [-4,80; 5,65] (2,818) 0,871		Signifikante Verbesserung der Lebensqualität unter Osilodrostat	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	8,56 [2,98; 14,15] (3,014) 0,003			
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	0,036 [-0,428; 0,499]			
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	0,672 [0,196; 1,149]			
<i>Physical Problems Score</i>	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	8,70 [2,60; 14,80] (3,299) 0,006		Klinisch relevanter Erhalt der Verbesserung der Lebensqualität durch Osilodrostat-Behandlung.	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
	<i>No-Switch-Ansatz**</i>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Psychosocial Issues Score</i>	LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	21,11 [13,93; 28,29] (3,883) < 0,001		
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	0,624 [0,149; 1,099]		
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	1,286 [0,776; 1,796]		
	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-1,93 [-8,12; 4,26] (3,342) 0,536	Behandlungsunterschied zugunsten von Osilodrostat, jedoch nicht klinisch relevant	Zusatznutzen nicht belegbar
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	4,76 [-1,24; 10,75] (3,238) 0,348		
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,136 [-0,601; 0,328]		
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	0,348 [-0,120; 0,815]		
Beck Depression Inventory-II (BDI-II)	<i>ITT-Ansatz*</i> LS-Mean-Differenz [95 %-KI] (SE) p-Wert	-1,20 [-4,32; 1,91] (1,686) 0,442	Signifikante Effekte zugunsten von Osilodrostat	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> LS-Mean-Differenz	-4,46		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	[95 %-KI] (SE) p-Wert	[-7,76; -1,16] (1,786) 0,009		
	<i>ITT-Ansatz*</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,169 [-0,633; 0,295]		
	<i>No-Switch-Ansatz**</i> Hedges'g [95 %-KI]	-0,591 [-1,065; -0,117]		
<p>Abkürzungen: BDI-II = <i>Beck Depression Inventory-II</i>, ITT = <i>Intention To Treat</i>, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, N = Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, QoL = Lebensqualität (<i>Quality of Life</i>), RAS = <i>Randomized Analysis Set</i>, SASR = <i>Safety Analysis Set Randomized</i>, SE = Standardfehler (<i>Standard Error</i>)</p> <p># Fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet</p> <p>* Alle verfügbaren Daten für jeden Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die randomisierte Phase abbrach (ITT-Ansatz).</p> <p>** Nur Daten aus der randomisierten Phase wurden verwendet, da Patienten aus Placebo auf Osilodrostat umstellen konnten und daher eine Verbesserung erfahren konnten. Alle Werte nach dem Abbruch werden mit MMRM imputiert. Der Mittelwert der Placebo-Patienten wurde verwendet (No-Switch-Ansatz)</p> <p>^a Osilodrostat vs. Placebo</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt der *randomized withdrawal* Phase (SASR-Population, Woche 26 bis 34) – Sicherheit (Studie CLCI699C2301)

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – SASR	Typ des Effektschätzers	Osilodrostat N=36	Placebo N=34 (SASR Sicherheit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
		Vergleich Effektschätzer			
Sicherheit					
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen	n (%)	26 (72,2 %)	23 (65,7 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,07 [0,78; 1,45]; p = 0,691			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne UEs der Grunderkrankung)	n (%)	24 (66,7 %)	19 (55,9 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,19 [0,82; 1,74]; p = 0,366			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4	n (%)	2 (5,6 %)	3 (8,8 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,63 [0,11; 3,54], p = 0,612			
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	n (%)	2 (5,6 %)	1 (2,9 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,89 [0,18; 19,89] p = 0,609			
Anzahl Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse	n (%)	0 (0 %)	2 (5,9 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	NA			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse					
	n (%)	3 (8,3 %)	1 (2,9 %)	Kein Behandlungsunterschied	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – SASR	Typ des Effektschätzers	Osilodrostat N=36	Placebo N=34 (SASR Sicherheit)	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
		Vergleich Effektschätzer			
Hypocortisolismus-bezogene UE	RR [95 %-KI] p-Wert	2,83 [0,31; 25,93] p = 0,363			Zusatznutzen nicht belegbar
UE bezogen auf Akkumulation von Nebennierenhormon- Vorläufer(n)	n (%)	2 (5,6 %)	1 (2,9 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,89 [0,18; 19,89] p =0,609			
UE bezogen auf eine Vergrößerung des Hypophysentumors	n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA			
UE bezogen auf eine QT- Verlängerung	n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA			
potenzielle arrhythmogen- bezogene UE	n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	NA [NA; NA] NA			
Irgendein unerwünschtes Ereignisse von besonderem Interesse	n (%)	5 (13,9 %)	2 (5,9 %)	Kein Behandlungsunterschied	Zusatznutzen nicht belegbar
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,36 [0,49; 11,37] p = 0,288			

Abkürzungen: HR = Hazard Ratio, ITT = Intention To Treat, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N = Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, NA = not available, RAS = Randomized Analysis Set, RR = Relatives Risiko, SASR = Safety Analysis Set Randomized, UE = unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten, die nicht zu Placebo randomisiert wurden zu Woche 48 – NRP-Population: Morbidität (Studie CLCI699C2301)

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102	
Responderrate bzgl. mUFC zu Woche 48 [%]		
Woche 48		
vollständige Response: n/N (%) [95 %-KI]	64/102 (62,7 %)	[52,6; 72,1]
partielle Response: n/N (%) [95 %-KI]	9/102 (8,8 %)	[4,1; 16,1]
Response allgemein: n/N (%) [95 %-KI]	73/102 (71,6 %)	[61,8; 80,1]
Woche 48*		
vollständige Response: n/N' (%) [95 %-KI]	79/102 (77,5 %)	[68,1; 85,1]
partielle Response: n/N' (%) [95 %-KI]	14/102 (13,7 %)	[7,7; 22,0]
Response allgemein: n/N' (%) [95 %-KI]	93/102 (91,2 %)	[83,9; 95,9]
Absolute Änderung des mUFC [nmol/24 h] zu Woche 48		
Woche 48		
N	76	
absoluter Wert, Median (Min-Max)	64,9 (9,5; 514,6)	
absolute Änderung, MW [95% -KI]	-974,4 [1354,3; -594,5]	
Woche 48*		
N	101	
absoluter Wert, Median (Min-Max)	69,3 (9,5; 2511,6)	
absolute Änderung, MW [95% -KI]	-1007,7 [-1353,3; -662,1]	
Klinische Anzeichen/körperliche Merkmale (fotografische Beurteilung - 9 Merkmale) Verbesserung zu Woche 48 gegenüber Baseline		
Woche 48		
Gesichtsrötung	31/67 (46,3 %)	[34,0; 58,9]
Striae (Dehnungsstreifen)	24/67 (35,8 %)	[24,5; 48,5]
Supraklavikuläre Fettpolster	37/67 (55,2 %)	[42,6; 67,4]
Dorsale Fettpolster	39/67 (58,2 %)	[45,5; 70,2]
Proximale Muskelatrophie	29/67 (43,3 %)	[31,2; 56,0]
Stammfettsucht	32/67 (47,8 %)	[35,4; 60,3]
Blutergüsse	26/67 (38,8 %)	[27,1; 51,5]
Hirsutismus (nur bei Frauen untersucht)	19/54 (35,2 %)	[22,7; 49,4]
Verbesserung in mind. 1 Merkmal	61/67 (91,0 %)	[81,5; 96,6]
Woche 48*		
Gesichtsrötung	37/88 (42,0 %)	[31,6; 53,0]
Striae (Dehnungsstreifen)	29/88 (33,0 %)	[23,3; 43,8]
Supraklavikuläre Fettpolster	45/88 (51,1 %)	[40,2; 61,9]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102		
Dorsale Fettpolster	45/88 (51,1 %)	[40,2; 61,9]	
Proximale Muskelatrophie	30/88 (34,1 %)	[24,3; 45,0]	
Stammfettsucht	40/88 (45,5 %)	[34,8; 56,4]	
Blutergüsse	30/88 (34,1 %)	[24,3; 45,0]	
Hirsutismus (nur bei Frauen untersucht)	25/73 (34,2 %)	[23,5; 46,3]	
Verbesserung in mind. 1 Merkmal	76/88 (86,4 %)	[77,4; 92,8]	
Kardiovaskuläre Stoffwechselwerte assoziiert mit Morbus Cushing zu Woche 48 gegenüber Baseline			
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/78 (76,5 %)	102/78 (76,5 %)	102/78 (76,5 %)
MW (95 %-KI)	78,5 (76,2; 80,8)	-6,8 (-9,5; -4,2)	-7,1 (-10,1; -4,1)
SD	10,20	11,68	13,32
SE	1,16	1,32	1,51
Median	78,5	-7,3	-8,0
Min; Max	55,0; 112,7	-38,7; 19,0	-40,2; 22,0
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)
MW (95 %-KI)	79,5 (77,4; 81,6)	-5,7 (-8,0; -3,5)	-5,9 (-8,5; -3,2)
SD	10,88	11,51	13,32
SE	1,08	1,14	1,33
Median	80,0	-6,0	-7,8
Min; Max	55,0; 115,3	-38,7; 19,7	-40,2; 24,5
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/78 (76,5 %)	102/78 (76,5 %)	102/78 (76,5 %)
MW (95 %-KI)	120,8 (117,5; 124,1)	-11,9 (-15,6; -8,2)	-8,2 (-10,9; -5,6)
SD	14,57	16,35	11,88
SE	1,65	1,85	1,34
Median	121,8	-12,5	-8,8
Min; Max	85,3; 180,0	-51,3; 40,3	-35,7; 28,9
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)
MW (95 %-KI)	123,1 (119,9; 126,2)	-10,2 (-13,5; -6,9)	-7,0 (-9,4; -4,5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102		
SD	15,91	16,70	12,26
SE	1,58	1,66	1,22
Median	123,0	-11,0	-7,9
Min; Max	85,3; 180,0	-51,3; 40,3	-35,7; 28,9
Gewicht (kg)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/79 (77,5 %)	102/79 (77,5 %)	102/79 (77,5 %)
MW (95 %-KI)	74,1 (69,9; 78,4)	-3,7 (-5,0; -2,4)	-4,5 (-6,0; -3,0)
SD	18,99	5,71	6,87
SE	2,14	0,64	0,77
Median	68,5	-3,6	-4,9
Min; Max	44,0; 148,1	-25,8; 9,5	-30,5; 11,9
Woche 48 (LOCF)	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)
MW (95 %-KI)	76,6 (72,4; 80,7)	-3,4 (-4,5; -2,3)	-4,0 (-5,3; -2,7)
SD	21,02	5,64	6,63
SE	2,09	0,56	0,66
Median	71,0	-3,0	-4,2
Min; Max	44,0; 164,8	-25,8; 9,5	-30,5; 11,9
Body Mass Index (kg/m²)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/79 (77,5 %)	102/79 (77,5 %)	102/79 (77,5 %)
MW (95 %-KI)	28,0 (26,5; 29,5)	-1,4 (-1,9; -0,9)	-4,5 (-6,0; -3,0)
SD	6,55	2,18	6,88
SE	0,74	0,25	0,77
Median	26,8	-1,2	-4,8
Min; Max	18,0; 45,7	-9,4; 3,9	-30,3; 12,2
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)
MW (95 %-KI)	28,9 (27,4; 30,3)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-4,0 (-5,3; -2,7)
SD	7,25	2,16	6,64
SE	0,72	0,22	0,66
Median	26,9	-1,2	-4,2
Min; Max	18,0; 50,7	-9,4; 3,9	-30,3; 12,2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102		
Taillenumfang (cm)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/77 (75,5 %)	102/77 (75,5 %)	102/77 (75,5 %)
MW (95 %-KI)	95,7 (92,2; 99,2)	-4,8 (-6,3; -3,3)	-4,5 (-5,9; -3,1)
SD	15,42	6,62	6,10
SE	1,76	0,75	0,70
Median	95,0	-4,0	-4,8
Min; Max	72,0; 138,0	-25,0; 13,0	-22,3; 12,1
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/100 (98,0 %)	102/99 (97,1 %)	102/99 (97,1 %)
MW (95 %-KI)	98,3 (94,8; 101,8)	-5,1 (-6,8; -3,5)	-4,5 (-5,8; -3,2)
SD	17,57	8,29	6,59
SE	1,76	0,83	0,66
Median	96,0	-4,0	-4,2
Min; Max	72,0; 159,0	-55,0; 13,0	-32,2; 12,1
Cholesterin (mmol/L)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/76 (74,5 %)	102/76 (74,5 %)	102/76 (74,5 %)
MW (95 %-KI)	4,7 (4,5; 5,0)	-0,6 (-0,8; -0,4)	-9,9 (-13,7; -6,1)
SD	1,11	0,89	16,49
SE	0,13	0,10	1,89
Median	4,7	-0,7	-13,0
Min; Max	2,3; 7,6	-2,8; 2,3	-44,7; 43,8
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)
MW (95 %-KI)	4,8 (4,5; 5,0)	-0,5 (-0,8; -0,3)	-8,0 (-12,1; -3,8)
SD	1,12	1,14	20,93
SE	0,11	0,11	2,08
Median	4,7	-0,6	-12,3
Min; Max	2,3; 7,9	-5,5; 2,3	-58,5; 71,4
Nüchtern glukose (mg/dL)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/73 (71,6 %)	102/71 (69,6 %)	102/71 (69,6 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102		
MW (95 %-KI)	87,3 (82,7; 91,9)	-11,3 (-17,8; -4,7)	-8,1 (-12,5; -3,7)
SD	19,82	27,50	18,41
SE	2,32	3,26	2,19
Median	84,0	-8,0	-8,7
Min; Max	50,0; 192,0	-156,0; 42,0	-67,2; 54,6
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/95 (93,1 %)	102/93 (91,2 %)	102/93 (91,2 %)
MW (95 %-KI)	88,7 (84,7; 92,7)	-13,6 (-19,5; -7,7)	-9,5 (-13,3; -5,7)
SD	19,66	28,69	18,56
SE	2,02	2,98	1,92
Median	85,0	-9,0	-9,1
Min; Max	50,0; 192,0	-156,0; 42,0	-67,2; 54,6
HDL Cholesterin (mmol/L)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/76 (74,5 %)	102/76 (74,5 %)	102/76 (74,5 %)
MW (95 %-KI)	1,3 (1,2; 1,4)	-0,3 (-0,4; -0,2)	-16,4 (-20,4; -12,5)
SD	0,36	0,33	17,37
SE	0,04	0,04	1,99
Median	1,3	-0,3	-18,8
Min; Max	0,7; 2,2	-1,5; 0,3	-52,6; 35,6
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)
MW (95 %-KI)	1,3 (1,2; 1,4)	-0,3 (-0,4; -0,2)	-16,6 (-20,0; -13,1)
SD	0,36	0,32	17,32
SE	0,04	0,03	1,72
Median	1,3	-0,3	-19,3
Min; Max	0,5; 2,3	-1,5; 0,3	-52,6; 35,6
Hämoglobin A1c (%)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/77 (75,5 %)	102/77 (75,5 %)	102/77 (75,5 %)
MW (95 %-KI)	5,6 (5,4; 5,8)	-0,4 (-0,5; -0,2)	-5,1 (-7,4; -2,8)
SD	0,79	0,75	10,10

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102		
SE	0,09	0,09	1,15
Median	5,4	-0,2	-3,6
Min; Max	4,2; 10,5	-2,7; 2,9	-32,9; 38,2
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/99 (97,1 %)	102/99 (97,1 %)	102/99 (97,1 %)
MW (95 %-KI)	5,7 (5,5; 5,8)	-0,3 (-0,5; -0,2)	-4,8 (-6,8; -2,9)
SD	0,81	0,73	9,86
SE	0,08	0,07	0,99
Median	5,5	-0,2	-3,6
Min; Max	4,2; 10,5	-2,7; 2,9	-32,9; 38,2
LDL Cholesterin (mmol/L)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/75 (73,5 %)	102/75 (73,5 %)	102/75 (73,5 %)
MW (95 %-KI)	2,8 (2,6; 3,1)	-0,2 (-0,4; 0,0)	-5,6 (-12,1; 1,0)
SD	1,04	0,79	28,37
SE	0,12	0,09	3,28
Median	2,7	-0,3	-10,5
Min; Max	0,7; 5,3	-2,1; 2,4	-49,7; 100,4
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/101 (99,0 %)	102/100 (98,0 %)	102/100 (98,0 %)
MW (95 %-KI)	2,8 (2,6; 3,0)	-0,1 (-0,3; 0,0)	-0,1 (-7,9; 7,8)
SD	1,01	0,92	39,60
SE	0,10	0,09	3,96
Median	2,8	-0,2	-10,3
Min; Max	0,7; 5,3	-2,7; 2,4	-61,2; 202,9
Triglyceride (mmol/L)			
Woche 48	Wert	Veränderung	%-Veränderung
N/n (%)	102/76 (74,5 %)	102/76 (74,5 %)	102/76 (74,5 %)
MW (95 %-KI)	1,3 (1,1; 1,6)	-0,1 (-0,3; 0,2)	7,4 (-20,0; 34,7)
SD	0,96	0,96	119,52
SE	0,11	0,11	13,71
Median	1,1	-0,1	-10,0
Min; Max	0,5; 7,5	-1,6; 6,8	-52,4; 1002,9
Woche 48*	Wert	Veränderung	%-Veränderung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102		
N/n (%)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)	102/101 (99,0 %)
MW (95 %-KI)	1,4 (1,2; 1,6)	-0,1 (-0,4; 0,2)	7,8 (-13,1; 28,6)
SD	0,98	1,45	105,77
SE	0,10	0,14	10,52
Median	1,1	-0,1	-8,6
Min; Max	0,5; 7,5	-11,3; 6,8	-78,9; 1002,9
EQ-5D VAS zu Woche 48			
Woche 48			
N	78		
absoluter Wert, MW ± SD	73,1 ± 19,06		
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	11,0 [6,8; 15,2]		
Woche 48*			
N	101		
absoluter Wert, MW ± SD	69,3 ± 21,81		
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	8,4 [4,4; 12,3]		
<p>Abkürzungen: HDL = <i>High Density Lipoproteine</i>, KI = Konfidenzintervall, LDL = <i>Low Density Lipoproteine</i>, LOCF = <i>Last Observation Carried Forward</i>, Max = Maximum, Min = Minimum, mUFC = mittleres freies Cortisol im Urin (<i>mean Urinary Free Cortisol</i>), MW = Mittelwert, N = Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, n = Anzahl Patienten mit Merkmal, NRP = Nicht zu Placebo randomisierte Patienten (<i>Non Randomized to Placebo</i>), SD = Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>), SE = Standardfehler (<i>Standard Error</i>), VAS = visuelle Analogskala (<i>Visual Analog Scale</i>)</p> <p>* Verwendung der LOCF-Methode, die Baseline wurde nicht fortgeschrieben und außerplanmäßige Besuche wurden nicht berücksichtigt</p>			

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten, die nicht zu Placebo randomisiert wurden zu Woche 48 – NRP-Population: Lebensqualität (Studie CLCI699C2301)

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102
Cushing's QoL im Studienverlauf zu Woche 48	
<i>Total Score</i>	
Woche 48	
N	78
absoluter Wert, MW ± SD	59,9 ± 20,45
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	15,7 [11,9; 19,5]
Woche 48*	
N	101

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102
absoluter Wert, MW \pm SD	55,7 \pm 21,57
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	13,7 [10,4; 17,0]
Physical Problems Score	
Woche 48	
N	78
absoluter Wert, MW \pm SD	62,2 \pm 22,74
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	19,3 [14,3; 24,4]
Woche 48*	
N	101
absoluter Wert, MW \pm SD	57,0 \pm 23,77
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	17,2 [12,9; 21,5]
Psychosocial Issues Score	
Woche 48	
N	78
absoluter Wert, MW \pm SD	59,1 \pm 21,84
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	14,5 [10,6; 18,4]
Woche 48*	
N	101
absoluter Wert, MW \pm SD	55,3 \pm 22,8
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	12,5 [9,1; 15,9]
Beck Depression Inventory-II zu Woche 48	
Woche 48	
N	78
absoluter Wert, MW \pm SD	10,5 \pm 10,65
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	-6,1 [-8,3; -3,8]
Woche 48*	
N	101
absoluter Wert, MW \pm SD	11,5 \pm 10,86
absolute Änderung, MW [95 %-KI]	-5,0 [-7,0; -3,1]
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, N = Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, NRP = Nicht zu Placebo randomisierte Patienten (<i>Non Randomized to Placebo</i>), QoL = Lebensqualität (<i>Quality of Life</i>), SD = Standardabweichung (<i>Standard deviation</i>) LOCF = <i>Last Observation Carried Forward</i> * Verwendung der LOCF-Methode, die Baseline wurde nicht fortgeschrieben und außerplanmäßige Besuche wurden nicht berücksichtigt	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten, die nicht zu Placebo randomisiert wurden zu Woche 48 – NRP-Population: Sicherheit (Studie CLCI699C2301)

Endpunkte in der Studie CLCI699C2301 – NRP	Alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten N=102
Sicherheit	
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, n (%)	102 (100)
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (ohne Grunderkrankung), n (%)	100 (98,0)
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4, n (%)	56 (54,9)
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, n (%)	40 (39,2)
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Grunderkrankung), n (%)	31 (30,4)
Anzahl Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	17 (16,7)
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, n (%)	75 (73,5)
Abkürzungen: N = Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, n = Anzahl der Patienten mit Merkmal, NRP = Nicht zu Placebo randomisierte Patienten (<i>Non Randomized to Placebo</i>)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing Syndrom	Erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt: ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studie CLCI699C2301 sowie des indirekten Vergleichs mit Pasireotid herangezogen.

Die zusätzlich dargestellte, nicht-vergleichende Studie bei japanischen Patienten mit Cushing-Syndrom (CLCI699C1201) trägt weitere Evidenz zur Indikation von Osilodrostat bei und unterstreicht die Ergebnisse aus der Studie CLCI699C2301.

Aufgrund des *Orphan drug* Status von Osilodrostat gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Im Folgenden wird deshalb nur auf das Ausmaß des Zusatznutzen eingegangen.

Tabelle 1-7 bis Tabelle 1-9 beschreiben das Ausmaß des Zusatznutzen einer Osilodrostat-Behandlung im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit CD bei Entzug der Behandlung (*randomized withdrawal, RW*)

In Tabelle 1-7 sind die vergleichenden Effekte in den Dimensionen Mortalität und Morbidität der randomisierten Phase zusammengefasst, da sie den höchsten Evidenzgrad beinhalten. Die Wirksamkeit wird auch über 48 Wochen dargestellt und diskutiert (siehe Tabelle 1-10, NRP-Population (nicht zu Placebo randomisierte Patienten)).

Nachfolgend ist eine Zusammenfassung zur Begründung eines Zusatznutzens auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte sowie das aus den Effekten resultierende Ausmaß des Zusatznutzens dargestellt.

Bei der Interpretation dieser Effekte ist zu beachten, dass in der Studie alle Patienten bis zum Randomisierungszeitpunkt bereits 26 Wochen mit Osilodrostat behandelt worden sind und daher eine zur Randomisierung bereits vorliegende deutliche Verbesserung der Endpunkte vorlag.

Mortalität:

In der Studie verstarb ein Patient nach ca. 72 Wochen. Dieser Patient gehörte der Gruppe an, die zwischen Woche 26 und 34 auf Placebo randomisiert waren. In der randomisierten Phase zwischen Woche 26 und 34 verstarb kein Patient. Insgesamt ist diese sehr niedrige Mortalität über ca. 1,5 Jahre Osilodrostat-Behandlung angesichts der Erkrankung mit Morbus Cushing als positiv einzuschätzen. Ein Zusatznutzen kann aus dieser Datenlage nicht abgeleitet werden.

Morbidität:

Vollständige Responderrate bzgl. mUFC zu Woche 34 [%]

Bezüglich der vollständigen Responderrate hinsichtlich des mittleren freien Cortisols im Urin (mUFC) am Ende der randomisierten Studienperiode (Woche 34) zeigte sich ein sehr ausgeprägter, statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osilodrostat im Vergleich zu Placebo. Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet (*worst case imputation*). Das relative Risiko betrug 1,95 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [1,35; 2,82] und einem p-Wert von $< 0,001$. Dieses Ergebnis belegt, dass fast doppelt so viele Patienten unter Osilodrostat die vollständige Response während der randomisierten Phase erhalten konnten. Dieses Ergebnis zeigt, dass die erreichte Ansprechrates zum Zeitpunkt des Einschlusses in die randomisierte Phase bei Weiterbehandlung mit Placebo über acht Wochen bereits stark zurückgeht, während sie bei Weiterbehandlung mit Osilodrostat im Wesentlichen unverändert bleibt. Damit ist gezeigt, dass Osilodrostat bezüglich dieses primären Therapieziels effektiv ist. Es wird ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abgeleitet.

Absolute Änderung des mUFC [nmol/24 h] von Woche 26 zu Woche 34

Die Betrachtung der Veränderung des mUFC von Woche 26 zu Woche 34 unterstützt die Responderanalysen. Fehlende Werte wurden mittels zweier Verfahren unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berücksichtigt. Bei Variante 1, dem sogenannten ITT-Ansatz (mit * in Tabelle gekennzeichnet), wurden alle verfügbaren Daten während der geplanten randomisierten Phase (Woche 26 bis Woche 34) für jeden Patienten verwendet, unabhängig davon, ob der Patient die randomisierte Phase abbrach. Für Variante 2, den sogenannten No-Switch-Ansatz (in Tabelle gekennzeichnet mit **), wurden nur Daten aus der randomisierten Phase verwendet, die zu den Zeitpunkten erhoben wurden, zu denen der Patient wie geplant behandelt wurde. Dieser Ansatz ermöglicht eine bessere Abschätzung des tatsächlichen Behandlungseffektes, da Patienten aus dem Placebo-Arm bei Verlust der Kontrolle des mUFCs auf Osilodrostat umgestellt werden konnten und daher eine Verbesserung erfahren können. Alle Analysen wurden mit einem *Mixed-Effect Model Repeated Measure* (MMRM) durchgeführt. In diesem Zusammenhang war eine Imputation fehlender Werte nicht nötig. Es zeigten sich klinisch relevante Effekte gemessen anhand des Hedges'g. Die Konfidenzintervalle lagen klar im relevanten Bereich (KI < -0,2) (ITT-Ansatz: -1,187 [-1,691; -0,684]; No-Switch-Ansatz: -1,509 [-2,035; -0,982]). Die während der *core period* bis Woche 48 beobachtete konstante Reduktion des mUFC konnte während der offenen Verlängerungsphase erhalten werden, was die Langzeitwirksamkeit von Osilodrostat unterstreicht. Insgesamt wird ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abgeleitet.

Time-to-loss of control

Im Rahmen dieses Endpunktes wurde die Zeit (in Tagen) von der Randomisierung bis zum letzten mUFC-Wert \leq oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) bewertet. In der Osilodrostat-Gruppe verloren zwei von 36 Patienten während der RW-Periode die mUFC-Kontrolle (einer der beiden Patienten hatte eine Dosisunterbrechung aufgrund von UE). Hingegen verloren in der Placebo-Gruppe 20 von 34 Patienten die mUFC-Kontrolle. Die mediane Zeit bis zum Verlust der Kontrolle über mUFC in der Placebo-Gruppe betrug 28 Tage; die Osilodrostat-Gruppe hingegen erreichte den Median nicht. Während des RW-Zeitraums bestand demnach unter Osilodrostat ein im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 94 % geringeres Risiko, die mUFC-Kontrolle zu verlieren (HR = 0,06; 95 %-KI [0,01; 0,28]. Es besteht ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Kardiovaskuläre Stoffwechselwerte assoziiert mit Morbus Cushing

Die Verringerung der mUFC-Werte ging in den meisten Fällen auch mit Verbesserungen bei kardiovaskulären Stoffwechselfparametern einher, die im Zusammenhang mit endogenem Hyperkortisolismus stehen (wie systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Taillenumfang, Body Mass Index (BMI) und Nüchtern glukose). Diese Verbesserungen der Krankheitslast traten früh auf und wurden während der gesamten Studie aufrechterhalten. Darüber hinaus spielen diese Verbesserungen eine wichtige klinische Rolle, da Patienten mit CD häufig mehrere kardiovaskuläre Komorbiditäten aufweisen. Bezüglich des Taillenumfanges zeigte sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Osilodrostat (No-Switch-Ansatz: LS Mean Differenz: -5,02, p = 0,036). Hinsichtlich des Gewichts und des BMI konnte sogar ein klinisch relevanter Erhalt der Reduktion im Vergleich zu Placebo erzielt werden (Gewicht: Hedges'g: -0,802 [-1,285; -0,320]; BMI: Hedges'g: -0,684 [-1,161; -0,207]). Es ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**.

EQ-5D VAS

Gleichgerichtete positive Effekte über den gesamten Studienverlauf (statistisch signifikant ab Woche 24) werden unter Osilodrostat auch für die **visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D** beobachtet. Der Unterschied war signifikant (LS Mean-Differenz (No-Switch-Ansatz): 8,29 [2,26; 14,33], $p = 0,008$) und verdeutlicht eine Verbesserung der durch den Patienten evaluierten Krankheitsast. Es lässt sich ein **nicht quantifizierbarer, aber mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Lebensqualität:

Cushing's QoL im Studienverlauf und Beck Depression Inventory-II (BDI-II)

Es kamen zwei Lebensqualitätsinstrumente in der Studie CLCI6992301 zum Einsatz: der Cushing's QoL-Score (mit den Dimensionen *Total Score*, *Physical Problems Score* und *Psychosocial Issues Score*) sowie der BDI-II Gesamtscore.

Eine bessere Lebensqualität spiegelt sich im **Cushing's QoL-Score** durch höhere Scorewerte wider. Über die acht Wochen des randomisierten Vergleichs ergaben sich in allen genannten Scores numerische Verbesserungen unter Osilodrostat, während sich die Patienten im Placebo-Arm leicht verschlechterten.

Bei der Interpretation dieser Effekte ist zu beachten, dass in der Studie alle Patienten bis zum Randomisierungszeitpunkt bereits 26 Wochen mit Osilodrostat behandelt worden sind und daher eine zur Randomisierung bereits vorliegende deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegen hat. Konkret zeigte sich bei allen Patienten im Studienverlauf, dass bereits am Ende der Dosis-Titrationsphase (Woche 12) statistisch signifikante Verbesserungen der Lebensqualität eingetreten sind. Zu Baseline zeigten sich im *Total Score* in den beiden Gruppen Osilodrostat vs. Placebo vergleichbare Werte von 44,4 Punkten (SD: 18,33) bzw. 43,2 Punkten (SD: 22,45). Unter Verwendung des No-Switch-Ansatzes zeigte sich eine LS-Mean-Differenz von 8,56 (95 %-KI [2,98; 14,15], $p = 0,003$), was den signifikanten Effekt hinsichtlich der Lebensqualität unter einer Behandlung mit Osilodrostat unterstreicht. Es lässt sich ein **nicht quantifizierbarer, aber mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

Für den *Physical Problem Score* zeigte sich zudem unter Osilodrostat ein signifikanter und klinisch relevanter Erhalt der Verbesserung der Lebensqualität (Hedges'g: 1,286 [0,776; 1,796]). Es lässt sich ein **erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

Eine weitere Verbesserung der Lebensqualität im Osilodrostat-Arm über die achtwöchige Randomisierungsphase war daher kaum zu erwarten und der klinisch relevante Erhalt der Verbesserung während der RW-Periode ist folglich als beträchtlich einzustufen. Es ist hingegen nur eine geringfügige Verschlechterung über diese kurze Zeitspanne im Placebo-Arm zu erwarten, da sich die Lebensqualität einschränkenden Merkmale und Symptome nach Absetzen von Osilodrostat naturgemäß erst allmählich wieder ausprägen. Daher sind die Behandlungseffekte zugunsten von Osilodrostat in der randomisierten Behandlungsphase vermutlich geringer ausgeprägt als bei einem längeren Beobachtungszeitraum. Insofern ergibt

sich aus den dargestellten Verbesserungen der Lebensqualität bezüglich des Cushing's QoL Score eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität.

Ein verminderter **BDI-II-Score** spiegelt eine geringere Belastung durch eine Depression wider. Eine LS Mean-Differenz von -4,46 (95%-KI [-7,76; -1,16], $p = 0,009$) zeigt auch hier einen signifikanten Effekt zugunsten von Osilodrostat. Es lässt sich ein **nicht quantifizierbarer, aber mindestens beträchtlicher Zusatznutzen** ableiten.

In Tabelle 1-9 sind die vergleichenden Effekte in den Dimensionen Sicherheit der randomisierten Phase zusammengefasst. Die Sicherheit wird auch über 48 Wochen dargestellt und diskutiert (siehe Tabelle 1-12, NRP-Population).

Nachfolgend ist eine Zusammenfassung zur Begründung eines Zusatznutzens auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte sowie das aus den Effekten resultierende Ausmaß des Zusatznutzens dargestellt.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Da alle Studienpatienten der Studie CLCI699C2301 im gesamten Studienverlauf – außer der Gruppe der zu Placebo randomisierten Patienten im Intervall der achtwöchigen randomisierten Phase – Osilodrostat erhielten, ist eine vergleichende Einschätzung der Sicherheit und Verträglichkeit schwierig, wird aber dennoch nachfolgend dargestellt. Die Patienten in der Indikation leiden an einer Vielzahl von Symptomen und Komplikationen, so dass die Unterscheidung zwischen mit CS *per se* assoziierten unerwünschten Ereignissen und möglicherweise kausal von Osilodrostat verursachten Ereignissen zusätzlich erschwert ist.

Insgesamt kann die Einschätzung getroffen werden, dass Osilodrostat gut verträglich ist. Dies belegen die hier vorgelegten Daten, welche durch die Einschätzung der EMA bestätigt werden.

In der randomisierten Studienphase traten bei mindestens 10 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Untersuchungen auf. Insgesamt traten alle unerwünschten Ereignisse, schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit gut vergleichbarer und sehr geringer Häufigkeit unter Osilodrostat und unter Placebo auf. Es zeigte sich in allen Bereichen kein statistisch signifikanter Unterschied. Die in der Extensionsphase aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren hinsichtlich ihrer Art und Häufigkeit mit denen bis Woche 48 vergleichbar.

Zusammenfassend kann abgeleitet werden, dass anhand der gleichgerichteten, bedeutsamen Verbesserung der Morbidität, insbesondere der Cortisolkontrolle, und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die hier anhand mehrerer Lebensqualitätsinstrumente gezeigt wurde, eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu sehen ist. Darin liegt in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Osilodrostat begründet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um die Langzeitwirksamkeit- und -sicherheit sowie die anhaltende Verbesserung der Lebensqualität unter Osilodrostat darzulegen, werden zusätzlich die Effekte über 48 Wochen dargestellt (Tabelle 1-10).

Da die langfristige und stabile Senkung des mUFC als Haupttherapieziel bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom angesehen wird, zeigt die damit in der Studie CLCI699C2301 einhergehende frühzeitig einsetzende und langfristig stabile Verbesserung der klinischen Anzeichen bzw. körperlichen Merkmale der Erkrankung einen patientenrelevanten positiven Behandlungseffekt von Osilodrostat. Das auf einem *randomized withdrawal* basierende Studiendesign untermauert die Stabilität des Effekts im Vergleich zu einem Wechsel zu Placebo und zeigt, dass der beobachtete Behandlungseffekt nicht auf Zufall, sondern auf der Wirkung von Osilodrostat beruht.

Diese positiven Behandlungseffekte beruhen hinsichtlich der **Morbidität** auf einer deutlichen Senkung des mittleren freien Cortisols im Urin über 24 Stunden (mUFC), nachgewiesen durch einen über die randomisierte Behandlungsphase bei den Patienten beobachteten Abfall des freien Cortisols. Auch über eine 48-wöchige Therapiedauer zeigte sich eine hohe **vollständige Responderrate bzgl. mUFC** unter Osilodrostat (79 von 102 Patienten (77,5 %)). Dies unterstreicht zusätzlich, dass es sich nicht nur um einen kurzfristigen Behandlungseffekt handelt. Insgesamt stützen diese Ergebnisse der Gesamtstudie über 48 Wochen Osilodrostat-Behandlung sehr gut den Effekt, der in der achtwöchigen randomisierten Periode im Vergleich zu Placebo gezeigt wurde.

Das Ergebnis anhand des mUFC wurde eindrücklich durch die Verbesserungen der klinischen Anzeichen/körperlichen Merkmale (d. h. Gesichtsrötung, supraklavikuläre Fettpolster, dorsale Fettpolster, Blutergüsse und Hirsutismus) bei CS unterstützt. Am Ende der Randomisierungsphase ergab sich aus der fotografischen Beurteilung bei 86,4 % der Patienten unter Osilodrostat die Verbesserung bezüglich mindestens eines der neun beurteilten Merkmale. Im Rahmen der Extensionsphase zeigte sich ebenfalls, dass dieser Effekt langfristig anhält.

Auch im EQ-5D (VAS) liegen über diesen langen Behandlungszeitraum positive, statistisch signifikante Verbesserungen vor.

Durch die belegte starke Senkung des mUFC und durch die ebenfalls nachgewiesene sehr ausgeprägte Verbesserung von Symptomen und Folgekomplikationen des CS liegt unter Osilodrostat eine bedeutsame Verringerung von schweren Symptomen vor.

In diesem Zusammenhang und die Konsistenz der positiven Behandlungseffekte von Osilodrostat sowie deren Patientenrelevanz untermauernd, sind außerdem Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von den Patienten berichtet worden. Es liegen insgesamt deutliche Verbesserungen in den Lebensqualitäts-Instrumenten Cushing's QoL-Score (drei Dimensionen) und bezüglich der Senkung depressiver Symptome anhand von BDI-II (Summenscore) über 48 Wochen Behandlungsdauer vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach 48 Wochen Behandlungsdauer wurde im Cushing's QoL-Score eine Verbesserung der Lebensqualität unter Osilodrostat auf $55,7 \pm 21,57$ Punkte erreicht. Die mediane Änderung von 10,4 Punkte von Baseline zu Woche 48 zeigt zudem an, dass die Majorität der Studienpatienten eine klinisch relevante Verbesserung unter Osilodrostat erreicht hat. In einer Studie bei Patienten mit Depression wurde ermittelt, dass der minimale klinisch bedeutsame Unterschied (*Minimal Clinically Important Difference*, MID) einer Verbesserung bei 10,1 Punkten liegt.

Im Studienkollektiv insgesamt und über die gesamte Studiendauer traten Hyperkortisolismus-bezogene unerwünschte Ereignisse bei ca. der Hälfte der Patienten und damit am häufigsten auf – jedoch in der randomisierten Phase nur mit leicht erhöhter relativer Häufigkeit bei Patienten unter Osilodrostat im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten und ohne signifikanten Zusammenhang.

Unerwünschte Ereignisse bezogen auf eine QT-Verlängerung traten in der Titrationsphase mit insgesamt nur 3,6 % der Patienten selten auf und in der randomisierten Phase mit je einem Patienten ebenfalls mit einer vergleichbaren Häufigkeit. Im Risk Management Plan wird darauf hingewiesen, dass in einer Post-Marketing-Studie weitere Langzeitdaten zur Verträglichkeit gesammelt werden sollen. Auch dafür werden speziell die Hyperkortisolismus-bezogenen und die im Zusammenhang mit QT-Verlängerungen stehenden Ereignisse besonders genannt, wobei die Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zu der Einschätzung gelangt, dass deren Risiko als handhabbar angesehen wird. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse ohne Betrachtung der Grunderkrankung umfassen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Da die Sicherheit und Verträglichkeit von Osilodrostat insgesamt als positiv eingeschätzt werden kann, liegen zusammenfassend keine negativen Effekte vor, die diese beschriebenen positiven Nutzenaspekte einschränkend beeinflussen könnten.

Ergebnisse der Studie CLCI699C1201

Die Ergebnisse der Studie CLCI699C1201 unterstreichen die Wirksamkeit von Osilodrostat und stützen die in Studie CLCI699C2301 gezeigten positiven Effekte.

Die Responderrate bzgl. des mUCF war nach 12 Wochen mit 77,8 % etwas niedriger als in der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) CLCI699C2301 (FAS-Population: 88,9 %), kann jedoch als vergleichbar angesehen werden. Zu Woche 12 wiesen die Patienten (N = 7) unter Osilodrostat im Median eine absolute Änderung des mUFC von -422,10 nmol/24 h auf. Zu Woche 48 betrug diese Änderung -8.521,00 nmol/24 h.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse liegen in der Studie CLCI699C1201 zusammenfassend keine negativen Effekte vor, die die beschriebenen positiven Nutzenaspekte einschränkend beeinflussen könnten

Indirekter Vergleich mit Pasireotid

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergänzend zu den oben beschriebenen Daten der Studie CLCI699C2301 wurde ein indirekter Vergleich gegenüber Pasireotid (Studie CSOM230B2305) durchgeführt, um auch die Ergebnisse der ersten 24 bzw. 26 Wochen der Studie vergleichend darzustellen.

Aus den Behandlungseffekten von Osilodrostat aus der primären Zulassungsstudie, der RCT CLCI699C2301, sowie der unterstützenden einarmigen Studie CLCI699C1201 und dem indirekten Vergleich mit Pasireotid wurde gezeigt, dass sowohl kurzfristig (aus dem direkten Vergleich mit Placebo in der randomisierten Behandlungsperiode) als auch längerfristig (über bis zu 96 Wochen Behandlungsdauer für die gesamte Studienpopulation) ein beträchtlicher Zusatznutzen für Osilodrostat vorliegt.

Der indirekte Vergleich zeigte, dass mehr als doppelte so viele Patienten unter Osilodrostat eine vollständige Response bzgl. des mUFC erfahren (RR: 2,18 [1,743; 2,730] < 0,0001). Diese deutliche Verbesserung unterstützt die Evidenz aus den klinischen Studien zu Osilodrostat.

Damit wird für Osilodrostat bei erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt, zusammenfassend hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** gesehen.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens:

Die positiven Behandlungseffekte von Osilodrostat, welche in der Studie CLCI699C2301 sowie der unterstützenden einarmigen Studie CLCI699C1201 und dem indirekten Vergleich gezeigt werden konnten, bestehen hinsichtlich der **Morbidität** einerseits in einer deutlichen Senkung des mittleren freien Cortisols im Urin über 24 Stunden (mUFC), nachgewiesen durch einen über die randomisierte Behandlungsphase bei den Patienten mit Placebo-Behandlung auftretenden, statistisch signifikanten Abfall der mUFC-Response. Diese sehr deutliche Senkung des mUFC zu Werten innerhalb des Normalbereichs besteht auch langfristig, wie durch hohe Responderrate für NRP-Studienpatienten erkennbar ist.

Da die langfristige und stabile Senkung des mUFC das Haupttherapieziel einer medikamentösen Behandlung bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom darstellt, ist die damit in der Studie CLCI699C2301 einhergehende frühzeitig einsetzende und langfristig stabile – gezeigt im Vergleich zu Placebo – Verbesserung der klinischen Anzeichen bzw. körperlichen Merkmale der Erkrankung ein folgerichtiger, höchst patientenrelevanter positiver Behandlungseffekt von Osilodrostat.

Insgesamt wird hinsichtlich der Morbidität eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Osilodrostat gezeigt. Aufgrund der vorgelegten Evidenz rechtfertigt dies einen **beträchtlichen Zusatznutzen für Osilodrostat** hinsichtlich der **Morbidität**.

Ebenfalls damit im Zusammenhang stehend – und dadurch die Konsistenz der positiven Behandlungseffekte von Osilodrostat sowie deren Patientenrelevanz untermauernd – sind außerdem Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von den Patienten berichtet worden. Es liegen insgesamt sehr deutliche, statistisch signifikante und für die Majorität der Patienten klinisch relevante Verbesserungen in den Lebensqualitäts-Instrumenten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Cushing's QoL-Score (drei Dimensionen) und der Senkung depressiver Symptome anhand von Beck Depression Inventory-II (BDI-II Summenscore) vor.

Zusammenfassend kann eingeschätzt werden, dass in der gleichgerichteten, über lange Zeiträume von bis zu 48 Wochen bestehenden und frühzeitig nach Beginn der Osilodrostat-Therapie einsetzenden bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die hier an mehreren Lebensqualitäts-Instrumenten gezeigt wurde, eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu sehen ist. Darin liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen für Osilodrostat** hinsichtlich der **Lebensqualität** begründet.

Da die Sicherheit und Verträglichkeit von Osilodrostat insgesamt als positiv eingeschätzt werden kann, liegen zusammenfassend keine negativen Effekte vor, die diese beschriebenen positiven Nutzenaspekte einschränkend beeinflussen könnten.

Auch die EMA unterstützt diese Bewertung und hält im *European Public Assessment Report* (EPAR) fest:

Die Daten aus der Zulassungsstudie zeigen, dass Osilodrostat den mUFC-Wert bei Patienten mit Morbus Cushing wirksam senkt und dass die Wirkung bis zu mindestens 48 Wochen ohne Anzeichen von *escape* erhalten bleibt. Die in diesem Zusammenhang erreichte Responderate von etwa 70 % wird als klinisch relevant angesehen. Sekundäre Endpunkte zu Cushing-bezogenen Stoffwechselfparametern, die körperlichen Merkmale von Hyperkortisolismus und Knochenmineraldichte weisen auf weitere vorteilhafte Wirkungen der Behandlung hin. Langzeitdaten zeigen zudem, dass die Wirkung von Osilodrostat über die Zeit aufrechterhalten werden kann.

Die Erweiterung von Morbus Cushing auf die Indikation endogenes Cushing-Syndrom wurde von der EMA auf Basis der unterstützenden Studie CLCI699C1201 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. Dies wird auch durch den Wirkmechanismus von Osilodrostat gestützt, da eine Hemmung der Cortisol synthese *per se* unabhängig von der Ätiologie eine Reduzierung und folglich eine Normalisierung des Cortisolspiegels bewirkt.

In der Gesamtschau zeigt sich basierend auf der dargestellten Evidenz für erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt, ein **beträchtlicher Zusatznutzen** durch die Behandlung mit Osilodrostat.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing Syndrom	Erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt: 1 133 bis 1 542

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing Syndrom	Erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt	Beträchtlicher Zusatznutzen	1 133 bis 1 542

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.6 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing Syndrom	Bei 19 % Mehrwertsteuer: 11.263,72 € – 277.400,73 € Bei 16 % Mehrwertsteuer: 10.962,78 € – 269.985,39 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing Syndrom	-	Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing Syndrom	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Osilodrostat entnommen:

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Erfahrung auf dem Gebiet der Endokrinologie oder der inneren Medizin eingeleitet und überwacht werden, die über Zugang zu geeigneten Einrichtungen zur Kontrolle des biochemischen Ansprechens verfügen, da die Dosierung entsprechend den therapeutischen Erfordernissen des Patienten in Abhängigkeit von der Normalisierung des Cortisolspiegels eingestellt werden muss.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 2 mg Osilodrostat. Für Patienten asiatischer Abstammung wird eine geringere Anfangsdosis von zweimal täglich 1 mg empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Dosis kann auf Grundlage des individuellen Ansprechens und der individuellen Verträglichkeit allmählich gesteigert werden (initial in Schritten von 1 oder 2 mg), um eine Normalisierung des Cortisolspiegels zu erreichen. Es wird empfohlen, den Cortisolspiegel (z. B. freies Cortisol im 24-Stunden-Urin, Cortisol im Serum/Plasma) alle 1 bis 2 Wochen zu kontrollieren, bis ein angemessenes klinisches Ansprechen aufrechterhalten wird. Danach können weniger häufige Kontrollen in Betracht gezogen werden wie klinisch indiziert, außer es gibt Gründe für zusätzliche Kontrollen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Dosiserhöhungen sollten nicht in kürzeren Abständen als einmal alle 1 bis 2 Wochen stattfinden. Sie sollten sich nach den Ergebnissen der Cortisolbestimmungen und dem individuellen klinischen Ansprechen richten.

Die Dosis von Osilodrostat ist zu verringern oder die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen, falls der Cortisolspiegel unterhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt oder es zu einem raschen Abfall des Cortisolspiegels in den unteren Teil des Normbereichs kommt oder der Patient Zeichen oder Symptome aufweist, die auf einen Hypokortisolismus hindeuten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(siehe Abschnitt 4.4). Nach dem Abklingen der Symptome kann die Behandlung mit Isturisa in einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden, sofern der Cortisolspiegel ohne Glucocorticoid-Ersatztherapie oberhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt. Um andere vermutete Nebenwirkungen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Therapie zu behandeln, kann ebenfalls eine vorübergehende Dosisreduktion oder eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie erforderlich sein.

In klinischen Studien lag die übliche Erhaltungsdosis zwischen 2 und 7 mg zweimal täglich.

Die empfohlene Höchstdosis von Isturisa beträgt 30 mg zweimal täglich.

Wird eine Dosis vergessen, sollte der Patient die verordnete Dosis zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen; die nächste Dosis sollte nicht verdoppelt werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungHypokortisolismus

Die Hemmung der Cortisol synthese durch Osilodrostat hat zu Hypokortisolismus-bedingten Ereignissen wie einem Cortisol-Entzugssyndrom (symptomatischer Abfall des Cortisolspiegels, der aber noch oberhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt) und einer Nebenniereninsuffizienz (Cortisolspiegel unterhalb des Normbereichs) geführt.

Der Cortisolspiegel ist regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.2), da Hypokortisolismus-bedingte Ereignisse zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten können. Zusätzliche Kontrollen werden insbesondere in Situationen mit erhöhtem Cortisolbedarf empfohlen, wie etwa bei hoher körperlicher oder psychischer Belastung oder bei Änderungen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, die Auswirkungen auf die Osilodrostat-Exposition haben können (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, Labormethoden anzuwenden, die keine signifikante Kreuzreaktivität mit Cortisolvorstufen wie 11-Desoxycortisol aufweisen, deren Konzentration während der Behandlung mit Osilodrostat ansteigen kann.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines Hypokortisolismus aufgeklärt werden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Bauchschmerzen, Appetitverlust und Schwindel).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomatische Patienten sind auf Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und/oder Hypoglykämie zu überwachen. Bei Verdacht auf einen Hypokortisolismus ist der Cortisolspiegel zu bestimmen und eine vorübergehende Dosisenkung oder Unterbrechung der Osilodrostat-Behandlung in Betracht zu ziehen. Bei Bedarf ist eine Ersatztherapie mit Corticosteroiden einzuleiten. Nach dem Abklingen der Symptome kann die Behandlung mit Isturisa in einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden, sofern der Cortisolspiegel ohne Glucocorticoid-Ersatztherapie oberhalb der Untergrenze des Normbereichs liegt.

QTc-Verlängerung

In einer umfassenden QT-Studie war Osilodrostat mit einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert (maximaler geschätzter Anstieg des QTcF-Intervalls um im Mittel +5,3 ms bei der empfohlenen Höchstdosis von 30 mg), die Herzrhythmusstörungen hervorrufen kann (siehe Abschnitt 5.1). QT-Verlängerungen als Nebenwirkung und klinisch relevante EKG-Befunde wurden aus klinischen Studien berichtet.

Vor Beginn der Behandlung mit Isturisa, innerhalb einer Woche nach Beginn der Behandlung und danach je nach klinischer Indikation ist ein EKG durchzuführen. Ist das QTc-Intervall vor oder während der Behandlung länger als 480 ms, wird die Konsultation eines Kardiologen empfohlen. Es kann eine vorübergehende Dosisenkung oder Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein.

Jegliche Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie ist vor der Anwendung von Isturisa zu korrigieren, und die Elektrolytkonzentrationen sind während der Therapie regelmäßig zu kontrollieren.

Isturisa sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung mit Vorsicht angewendet und das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden, wie bei:

- kongenitalem Long-QT-Syndrom,
- signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung (einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz, erst kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris, anhaltenden ventrikulären Tachykardien und klinisch signifikanten Bradyarrhythmien) sowie
- gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Isturisa bei Patienten mit diesen Risikofaktoren angewendet wird, werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

Wachstum von kortikotropen Tumoren

Bei Patienten, die mittels MRT nachweisbare invasive korticotrope Tumore während der Behandlung entwickeln, sollte der Abbruch der Osilodrostat-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung starker Enzyminhibitoren oder -induktoren

Vorsicht und engmaschigere Kontrollen sind geboten, wenn während der Behandlung mit Osilodrostat eine gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln aufgenommen oder beendet wird, die mehrere Enzyme stark inhibieren oder induzieren (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann Auswirkungen auf die Osilodrostat-Exposition haben: Als Folge kann ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse (wegen der Möglichkeit einer erhöhten Exposition) oder eine verringerte Wirksamkeit (wegen der Möglichkeit einer verringerten Exposition) bestehen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Isturisa kann fetale Schädigungen verursachen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Beginn der Behandlung mit Isturisa der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen, und die Patientinnen sind über das potenzielle Risiko für den Fetus und die Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung und mindestens eine Woche nach Ende der Behandlung aufzuklären (siehe Abschnitt 4.6).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potenzielle pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Osilodrostat mit anderen Therapien, die bekanntermaßen Auswirkungen auf das QT-Intervall haben, kann bei Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen zu einer QT-Verlängerung führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei einem Wechsel von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen Auswirkungen auf das QT-Intervall haben, wie etwa Pasireotid oder Ketoconazol, sollte eine Auswaschphase in Betracht gezogen werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Osilodrostat

Das Potenzial für klinische Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Transporter oder ein einzelnes CYP- oder UGT-Enzym hemmen, ist gering (siehe Abschnitt 5.2).

Starke Enzyminhibitoren

Vorsicht ist geboten, wenn während der Behandlung mit Osilodrostat eine gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die mehrere Enzyme stark inhibieren, aufgenommen oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Starke Enzyminduktoren

Vorsicht ist geboten, wenn während der Behandlung mit Osilodrostat eine gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die mehrere Enzyme stark induzieren (z. B. Rifampicin), aufgenommen oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen von Osilodrostat auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Da Osilodrostat und sein Hauptmetabolit M34.5 mehrere Enzyme und Transporter inhibieren und/oder induzieren können, ist generell Vorsicht geboten, wenn Osilodrostat gleichzeitig mit sensitiven Enzym- oder Transportersubstraten mit engem therapeutischen Index gegeben wird. Verfügbare Wechselwirkungsdaten sind nachfolgend zusammengefasst (siehe Abschnitt 5.2).