

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osilodrostat (Isturisa®)

Recordati Rare Diseases Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand:15.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Molekulare Struktur von Osilodrostat	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Osilodrostat.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Morbus Cushing (<i>Cushing's Disease</i>)
CS	Cushing-Syndrom
CYP11B1	Enzym 11 β -Hydroxylase
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
PZN	Pharmazentralnummer
vgl.	vergleiche

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15566316	EU/1/19/1407/001	1 Milligramm	60 Filmtabletten
15566291	EU/1/19/1407/002	5 Milligramm	60 Filmtabletten
15566285	EU/1/19/1407/003	10 Milligramm	60 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

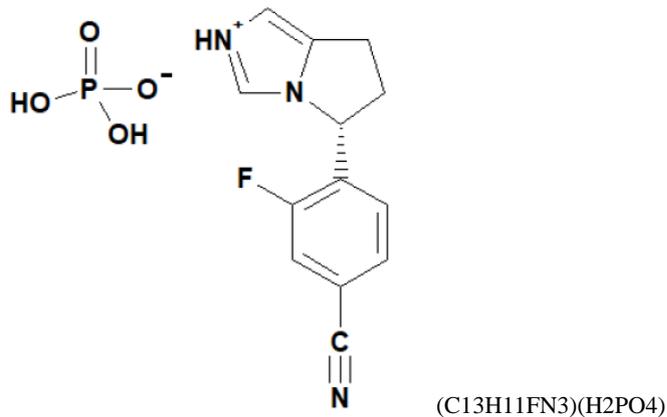
Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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 [1-3].

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 [4]. 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 [5]. 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 2-1). 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 (vgl. Abbildung 2-1) und ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem CS.

Abbildung 2-1: Molekulare Struktur von Osilodrostat



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 2-2). 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 [6].

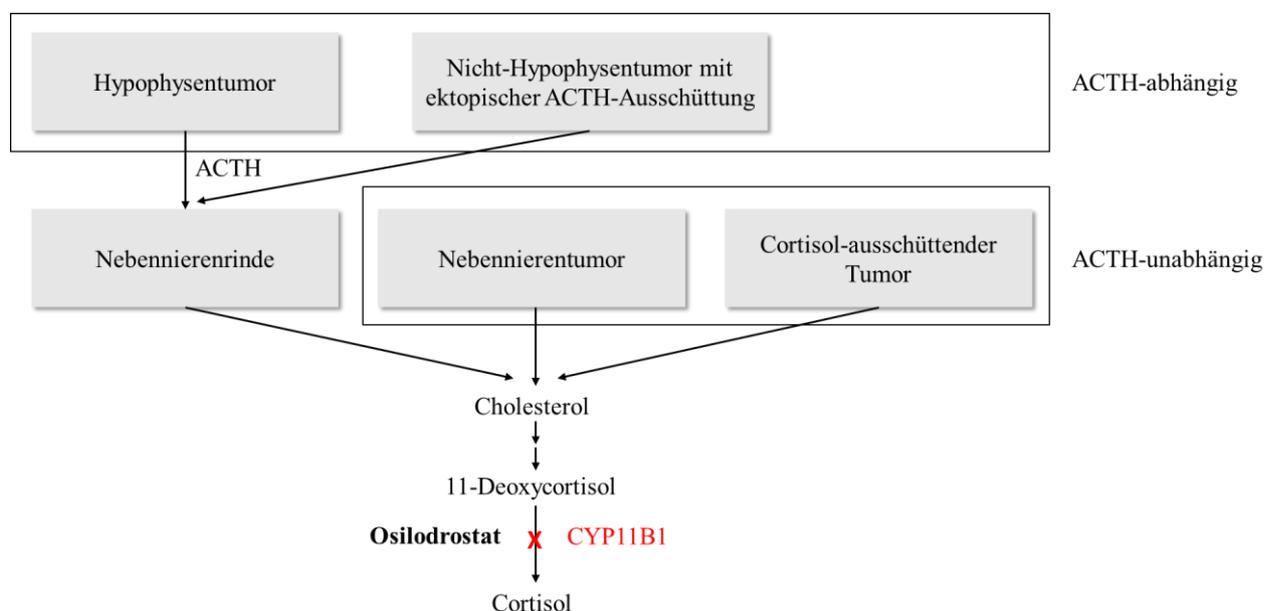


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Osilodrostat

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 beziehen sich auf die Fachinformation von Isturisa[®][7].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben im vorliegenden Modul 2 wurden der zitierten Literatur sowie den Darstellungen des Zulassungsantrags bei der EMA sowie dem EPAR entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pivonello, R., De Leo, M., Cozzolino, A. & Colao, A. 2015. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine Reviews*, 36, 385-486.
2. Lindholm, J., Juul, S., Jørgensen, J. O., Astrup, J., Bjerre, P., Feldt-Rasmussen, U., Hagen, C., Jørgensen, J., Kosteljanetz, M., Kristensen, L., Laurberg, P., Schmidt, K. & Weeke, J. 2001. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86, 117-23.
3. Dekkers, O. M., Horváth-Puhó, E., Jørgensen, J. O., Cannegieter, S. C., Ehrenstein, V., Vandembroucke, J. P., Pereira, A. M. & Sørensen, H. T. 2013. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98, 2012-3582.
4. Newell-Price, J., Bertagna, X., Grossmann, A. B. & Nieman, L. K. 2006. Cushing's syndrome. *Lancet*, 367, 1605-17.
5. Tritos, N. A., Biller, B. M. & Swearingen, B. 2011. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*, 7, 279-89.
6. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment report - Isturisa
7. Recordati Rare Diseases 2020. Fachinformation zu Isturisa 1 mg/5 mg/10 mg Tabletten - Stand: April 2020.