

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osilodrostat (Isturisa[®])

Recordati Pharma GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	51
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	58
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	58
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	60
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	60
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	61
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	63

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Vergleichende Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu aktuell in Deutschland verfügbaren medikamentösen Therapien	18
Tabelle 3-2: Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Morbus Cushing und des Cushing's Syndroms.....	25
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-4: Bestimmung der Zielpopulation in der GKV	29
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	45
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	46
Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Osilodrostat ..	59
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	61

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ätiologie des endogenen Cushing-Syndroms.....	11
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus für Cushing's Syndrom	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CD	<i>Cushing's Disease</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CS	<i>Cushing's Syndrom</i>
CYP11B1	Enzym 11 β -Hydroxylase
CYP	Cytochrom
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DST	Dexamethason-Suppressionstest
EAS	Ektopisches ACTH-Syndrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
ERCUSYN	<i>The European Registry on Cushing's syndrome</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HR	<i>Hazard Ratio</i>
hsst	Humaner Somatostatin Rezeptor Typ
IU	<i>International Unit</i>
i.m.	intramuskulär
KI	Konfidenzintervall
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (<i>liquid chromatography tandem-mass spectrometry</i>)
LLN	untere Grenze des Normalbereichs (<i>Lower Limit of Normal</i>)
mUFC	mittleres freies Cortisol im Urin (<i>mean Urinary Free Cortisol</i>)
MRT	Magnetresonanztomografie

RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
TDI	zeitabhängige Inhibition (<i>time dependent inhibition</i>)
TSS	<i>Transsphenoidal Pituitary Surgery</i>
UFC	freies Cortisol im Urin (<i>Urinary Free Cortisol</i>)
ULN	obere Grenze des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
vgl.	vergleiche
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Osilodrostat (Isturisa®) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom (CS) [1].

Am 15.10.2014 wurde Osilodrostat seitens der Europäischen Kommission die *Orphan designation* gewährt [2] und zur Zulassung bestätigt [3]. 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 EU werden erfüllt [2]. 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 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie im Abschnitt 3.1.1 ausgeführt, ist aufgrund des Status von Osilodrostat als Arzneimittel für seltene Leiden die Benennung einer zVT nicht erforderlich. Zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden stattdessen die Studien aus dem EMA-Zulassungsverfahren herangezogen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet von Osilodrostat wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [1].

Die Informationen zur Zulassung von Osilodrostat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurden der *Public Summary of Opinion on Orphan Designation* [2] sowie dem *Orphan Maintenance Assessment Report* [3] entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Recordati Rare Diseases 2020. Fachinformation zu Isturisa 1 mg/5 mg/10 mg Tabletten - Stand: April 2020.
2. European Medicines Agency (EMA) 2014. Public summary of opinion on orphan designation - Osilodrostat for the treatment of Cushing's syndrome.
3. European Medicines Agency (EMA) 2020. Orphan Maintenance Assessment Report - Isturisa (osilodrostat).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das endogene Cushing-Syndrom (CS) ist eine seltene Erkrankung des endokrinen Systems und wurde erstmals 1932 von Harvey Cushing beschrieben. Ursächlich für das endogene CS ist eine chronische Überproduktion des Stresshormons Cortisol, welches in der Nebennierenrinde gebildet wird und an zahlreichen Stoffwechselfvorgängen, wie beispielsweise dem Fettstoffwechsel, dem Protein- und Glukoseumsatz sowie dem Kohlenhydrathaushalt, beteiligt ist [1-3]. Gegenwärtig wird für das endogene CS in Europa eine Inzidenz von 0,15 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr sowie eine Prävalenz von 5,9 Fällen pro 100 000 Einwohner weltweit berichtet [4]. Es besteht ein von der Europäischen Kommission unterstütztes Europäische CS-Register (*The European Registry on Cushing's syndrome*, ERCUSYN), das seit 2008 neue CS-Patienten in 36 Zentren aus 23 Ländern erfasst und rückwirkend Fälle ab 2000 eingeschlossen hat. Das mittlere Alter bei CS-Diagnose wird im Europäischen Register mit 44,2 Jahren (Standardabweichung 13,7 Jahre und Spanne 15 bis 84 Jahre) angegeben. Dabei sind Frauen drei- bis viermal so häufig vom CS betroffen wie Männer. Generell ist die Inzidenz für Jugendliche sehr niedrig und steigt ab dem 18. Lebensjahr an. Das mittlere Alter bei CS-Diagnose ist bei Männern zwar geringfügig höher als bei Frauen, jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant [5; 6]. Neben dem endogenen CS kann auch ein exogenes CS (das sogenannte iatrogene CS) auftreten. Dieses entsteht, wenn es durch die Verabreichung hoher therapeutischer Dosen von Glucocorticoiden zu supraphysiologischen Spiegeln des freien Cortisols im Organismus der betroffenen Patienten kommt. Das exogene CS ist jedoch nicht Bestandteil der Indikation des hier zu bewertenden Arzneimittels Osilodrostat. Es wird daher im Folgenden stets ausschließlich das endogene CS betrachtet und die Abkürzung CS für das endogene Cushing-Syndrom verwendet.

Pathophysiologie

Determinierender Faktor für die Ätiologie des endogenen CS ist das adrenocorticotrope Hormon (ACTH). Das ACTH ist ein Peptidhormon des Hypophysenvorderlappens, welches die Steroidgenese in der Nebenniere zur Mineralcorticoid- (beispielsweise Aldosteron) sowie zur Glucocorticoidproduktion (beispielsweise Cortisol) stimuliert [7]. In der Steroidogenese wird in der Nebenniere Cholesterin in Aldosteron, Cortisol oder Androstenedion umgewandelt. Eine zentrale Rolle spielt hierbei das für die Glucocorticoidsynthese verantwortlichen Enzyme CYP11B1 (11 β -Hydroxylase). CYP11B1, auch als Cortisol-Synthase bezeichnet, ist ein

mitochondriales Enzym der Nebennierenrinde, das den terminalen Schritt in der Biosynthese von Cortisol katalysiert.

Grundsätzlich unterscheidet man ACTH-abhängiges von ACTH-unabhängigem CS. ACTH-abhängiges CS ist ursächlich für ca. 80 % aller CS-Erkrankungen [8; 9] und 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. CD stellt den Großteil des ACTH-abhängigen CS dar und ist mit einem Anteil von ca. 70 % die Hauptursache des CS [8; 9]. Das ektopische ACTH-Syndrom (EAS) wird im Wesentlichen durch neuroendokrine Tumoren und – seltener – durch kleinzellige Lungenkarzinome oder andere Bronchialtumoren verursacht. EAS tritt mit einem Anteil von ca. 10 % des CS auf [8; 9].

ACTH-unabhängiges CS tritt mit einer Häufigkeit von ca. 20 % aller CS-Erkrankungen auf und wird im Wesentlichen durch (überwiegend unilaterale) Cortisol-ausschüttende Adenome (zu ca. 50 % des ACTH-unabhängigen CS), Nierenkarzinome oder Nebennierenhyperplasie verursacht [9].

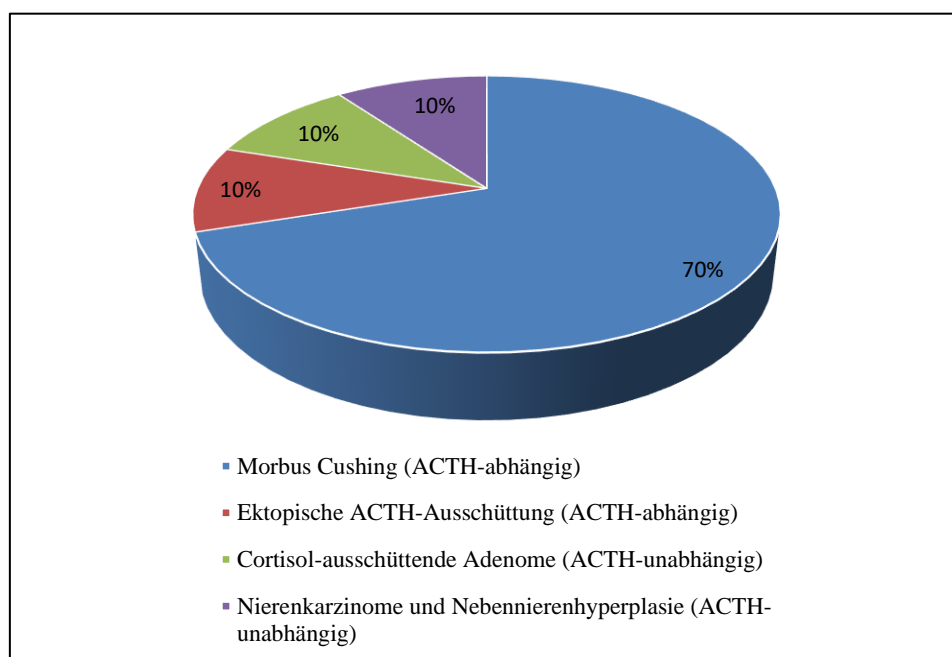


Abbildung 3-1: Ätiologie des endogenen Cushing-Syndroms

Quelle: vereinfachte Darstellung nach [8-10]

Unabhängig von der Ätiologie ist allen Arten des CS gemein, dass es zu einer dauerhaften tumorbedingten erhöhten Ausschüttung von Cortisol kommt, welche für das klinische Bild dieser Erkrankung verantwortlich ist.

Klinisches Bild

Cortisol verfügt über ein vielfältiges Wirkungsspektrum und spielt sowohl im Stoffwechsel als auch bei der Regulation des Immunsystems eine entscheidende Rolle. Im Bereich des Katabolismus beruht die Wirkung des Cortisols vor allem auf der Förderung der Glukoseneogenese in der Leber und der Lipolyse sowie einem erhöhten Proteinumsatz. Zudem ist bekannt, dass Cortisol einen Einfluss auf den Blutdruck hat und entzündungshemmend sowie immunsuppressiv wirkt. Cortisol entfaltet seine Wirkung – anders als viele andere Hormone – nicht über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, sondern über einen nukleären Glucocorticoidrezeptor, welcher anschließend als Transkriptionsfaktor fungiert. So aktiviert Cortisol die Expression verschiedener Zielgene; beispielsweise von β 2-Adrenozeptoren oder von Enzymen der Gluconeogenese. Darüber hinaus kann der cortisolgebundene Glucocorticoidrezeptor auch Wechselwirkungen mit anderen Transkriptionsfaktoren wie z. B. dem Nukleären Faktor κ B (NF- κ B) eingehen.

Klinisch präsentiert sich das CS anhand einer breiten Spanne von Symptomen im körperlichen und psychosozialen Bereich, welche auf dem Hypercortisolismus – also dem pathologisch erhöhten Cortisolspiegel – beruhen und die unabhängig von der jeweils zugrundeliegenden Ätiologie allen Formen des CS gemein sind. Weitestgehend charakteristisch für das Erscheinungsbild des CS sind dabei unter anderem die zentrale Adipositas, rötlich violette Streifenbildung am Körper, Gesichtsrötung sowie ein rundliches Gesicht (sogenanntes „Mondgesicht“), proximale Myopathie, Sugillationen, Fatigue-Syndrom, Hirsutismus und Osteoporose inklusive Frakturen durch eine verringerte Knochendichte [11-13]. Auch lassen sich ein erhöhtes Vorkommen des metabolischen Syndroms, sowie Insulinresistenz inklusive Diabetes, Glukosetoleranz, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Thrombophilie, Hypogonadismus und Menstruationsstörungen bei CS Patienten beobachten [13]. Darüber hinaus wird CS mit verschiedenen psychischen Erkrankungen und Beeinträchtigungen wie Depressionen, Stimmungsschwankungen, Angstzustände, Panikattacken sowie kognitiven Einschränkungen assoziiert [13-16]. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Krankengeschichte der in Studie CLCI699C2301 eingeschlossenen Patienten wider, wo 19,7 % eine Depression aufwiesen [17]. Weiterhin konnte eine Kohorten-Studie aus Dänemark zwischen 1980 und 2010 zeigen, dass CS-Patienten – wenn unbehandelt oder nicht erfolgreich behandelt – ein, im Vergleich zu einer Kohorte nicht an CS erkrankter Vergleichspersonen, erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (*Hazard Ratio* (HR) 2,6 mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,3; 1,2]), Myokardinfarkte (HR 3,7 mit 95 %-KI [2,4; 5,5]), Apoplexien (HR 2,0 mit 95 %-KI [1,3; 3,2]), peptische Geschwüre (HR 2,0 mit 95 %-KI [1,1; 3,6]), Frakturen (HR 1,4 mit 95 %-KI [1,0; 1,9]) und Infektionen (HR 4,9 mit 95 %-KI [3,7; 6,4]) aufweisen [18].

Es wird deutlich, dass ein erhöhter Cortisolspiegel ursächlich für eine Reihe an Symptomen und Begleiterkrankungen ist und eine Senkung des Cortisols somit direkt diese reduzieren kann und in diesem Zusammenhang patientenrelevant ist.

Diagnose des CS

Aufgrund der vielfältigen, klinischen Manifestationen von CS stellt die Diagnose – insbesondere in mildereren Fällen von CS – eine besondere Herausforderung dar.

Eine breite Spanne an Symptomen und Begleiterkrankungen die mit CS assoziiert werden, treten ebenso auch bei Patienten ohne CS auf, wodurch die Differentialdiagnostik erschwert wird [11; 12; 19]. Jedoch gelten Anzeichen wie proximale Myopathie, abdominale Striae, Plethora des Gesichts („Mondgesicht“) und Neigung zu Hämatomen oder Sugillationen als weitestgehend konkreter Hinweis auf eine CS-Erkrankung [11]. Bei Kindern kann eine Gewichtszunahme bei gleichzeitig sinkender Wachstumsgeschwindigkeit ebenfalls auf CS hindeuten [11]. Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Endokrinologie (die deutsche Leitlinie ist veraltet und derzeit außer Kraft.) verweist dabei explizit auf vier Tests, welche nach Ausschluss einer exogenen Glucocorticoid-Exposition bei Verdacht auf CS entsprechend der zuvor genannten Anzeichen und Symptome erfolgen sollen:

- Bestimmung des freien Cortisols im 24-Stunden Urin (*Urinary Free Cortisol*, UFC); mind. zwei Messungen
- Bestimmung des Mitternachts-Speichelcortisols; zwei Messungen
- Dexamethason-Suppressionstest (DST); 1 mg Dexamethason, über Nacht
- DST; 2 mg Dexamethason, über 48 Stunden

Dagegen werden folgende Tests zur Diagnose nicht empfohlen: Cortisol im Serum, ACTH-Stimulationstest, Insulin-Hypoglykämie-Test und Loperamid-Test, bildgebende Verfahren der Hypophyse oder Nebenniere sowie DST (mit 8 mg Dexamethason) [11]. Bei Patienten, welche die mit CS in Verbindung gebrachten Symptome aufweisen, in den zuvor genannten Tests jedoch normale Ergebnisse erzielen, wird empfohlen, diese mit einem Abstand von mindestens sechs Monaten nochmals zu wiederholen und gegebenenfalls einen weiteren Endokrinologen hinzuzuziehen, um eine gesicherte Diagnose stellen zu können [11].

Die Bedeutung der Bestimmung des freien Cortisols im 24-Stunden Urin beruht auf der pulsatilen Freisetzung. Cortisol wird nicht – wie viele andere Hormone – kontinuierlich, sondern in regelmäßigen Schüben ausgeschüttet und weist eine Schwankung im Tagesverlauf auf, die dem zirkadianen Rhythmus entspricht. Reguliert wird die Cortisol-Ausschüttung durch die ebenfalls pulsatile Freisetzung von ACTH, welche üblicherweise 18 – 25-mal innerhalb von 24 Stunden beobachtet werden kann. Das typische zirkadiane Muster der ACTH-Ausschüttung – und entsprechend zeitlich verzögert der Cortisol-Ausschüttung – beginnt um ca. 04:00 Uhr morgens und erreicht sein Maximum vor 07:00 Uhr morgens. Daher entsprechen die Cortisolwerte im Serum in den Morgenstunden normalerweise dem höchsten Tageswert; das Minimum ist üblicherweise in der Zeit zwischen 23:00 Uhr und 03:00 Uhr zu erwarten [20]. Aufgrund dieser natürlichen Schwankung ist eine Bestimmung eines Cortisol-Tagesprofils notwendig. Daran angelehnt erfolgt die Kontrolle des Therapieverlaufs bzw. des Therapieerfolgs mittels der Bestimmung des freien Cortisols im 24-Stunden Urin. Die genauen Grenzwerte werden durch die von dem jeweils zuständigen Labor verwendeten Messmethoden definiert. Im Falle der Osilodrostal-Studie CLCI699C2301 entsprach die untere Grenze (LLN, *Lower Limit Normal*) einem Wert von 11 nmol/24 Stunden und die obere Grenze (ULN, *Upper Limit Normal*) entsprach 138 nmol/24 Stunden. Verwendet wurde mit der Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (*liquid chromatography tandem-mass spectrometry*, LC-MS/MS) die derzeit sensitivste und verlässlichste Methode zur Bestimmung

des UFC. Hauptziel einer Behandlung des CS ist es, die Menge des freien Cortisols im 24-Stunden Urin auf einen Wert innerhalb der Unter- bzw. Obergrenze einzustellen.

Therapie des CS

Zur Behandlung des CS stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. In der Erstlinientherapie wird bevorzugt ein das CS ursächlich behandelndes (neuro-)chirurgisches Eingriff durchzuführen, soweit dieser möglich ist. Sollte so ein Eingriff keine Therapieoption darstellen, der Patient diesen nicht durchführen lassen möchte oder das CS nach einem durchgeführten (neuro-)chirurgischen Eingriff persistiert, sind medikamentöse Therapien, Adrenalektomie oder Strahlentherapie weitere therapeutische Optionen. Die Therapie des CS ist vertiefend in Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist der Wirkstoff Osilodrostat (Isturisa[®]) angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom (CS) [21]. Das breite Anwendungsgebiet beruht zum einem auf den Daten der pivotalen Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat in den verschiedenen Arten des CS untersucht haben, zum anderen auf dem Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Osilodrostat entfaltet seine Wirkung durch die potente Inhibierung der Cortisol-Synthese und somit des finalen Schrittes der Cortisol-Synthese. Somit ist die therapeutische Wirkung von Osilodrostat unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie des CS (vergleiche hierzu auch Modul 2). Aus den genannten Gründen hat die EMA Osilodrostat für die Behandlung von allen Arten des endogenen Cushing-Syndroms zugelassen und dies im *European Public Assessment Report* (EPAR) entsprechend dargelegt [17].

Das Anwendungsgebiet von Osilodrostat beinhaltet zudem keine Einschränkungen hinsichtlich der Vorbehandlung der CS-Patienten. Gemäß Leitlinien werden jedoch zur Erstlinien-Therapie chirurgische Eingriffe zur Entfernung des dem CS zugrunde liegenden Tumors empfohlen. Diese Empfehlung findet sich auch in der klinischen Praxis wieder: Im Rahmen mehrerer Interviews mit nationalen und internationalen Experten auf dem Gebiet des CS wurde bestätigt, dass eine medikamentöse Behandlung nur bei Patienten in Frage kommt, bei denen ein chirurgischer Eingriff entweder fehlgeschlagen oder nicht durchführbar bzw. kontraindiziert ist oder bei Patienten, die einer solchen Prozedur nicht zustimmen. Somit lautet die für die klinische Praxis relevante Zielpopulation für Isturisa[®]: **„Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt“**.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das CS ist eine seltene Erkrankung, welche zu signifikant erhöhter Infektneigung, kardiovaskulärer und Stoffwechsel-Morbidität führt, welche – wenn unbehandelt oder nicht erfolgreich behandelt – zu erhöhter Mortalität beitragen [12; 18; 22]. Generell sind die Normalisierung des Cortisolspiegels und die damit einhergehende Reduktion bzw. Eliminierung der mit CS einhergehenden Symptome und Komplikationen sowie die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten die zentralen Therapieziele [23; 24]. Die deutsche S1-Leitlinie der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie aus dem Jahr 2010 ist veraltet und derzeit außer Kraft gesetzt [25]. Eine für das Jahr 2015 angekündigte Überarbeitung ist noch nicht erschienen, weshalb die weiteren Ausführungen überwiegend auf aktuellen europäischen Leitlinien und weiteren Quellen beruhen.

Da allen Arten des CS eine hormonausschüttende Tumorerkrankung zugrunde liegt, wird zur Erstlinien-Therapie gegenwärtig ein chirurgischer Eingriff zur Behebung der Ursache des CS empfohlen und in der Praxis auch primär durchgeführt. Die operative Entfernung des Tumors wird ebenfalls von der EMA als initiale Therapieform bestätigt [17]. Zur Zweiliniens-Therapie kommen zusätzlich medikamentöse Behandlungen und/oder – abhängig von der Ätiologie des CS (ACTH-abhängig oder -unabhängig) – eine Strahlentherapie in Betracht. Eine Zweitlinien-Therapie wird dann in Erwägung gezogen, wenn die Behebung der Ursache des CS, also die Entfernung des Tumors, nicht möglich ist, nicht erfolgreich war oder vom Patienten abgelehnt wird und somit eine Reduktion der körpereigenen Cortisols-Produktion die einzige Behandlungsoption darstellt (siehe Abbildung 3-2).

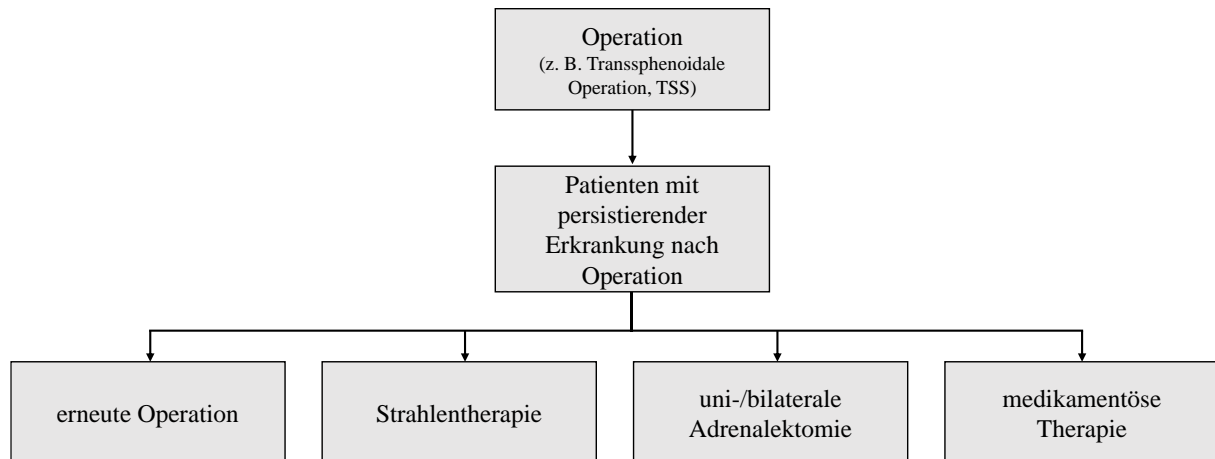


Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus für Cushing's Syndrom

Quelle: eigene Darstellung modifiziert nach [19; 23]

Operative Therapieoptionen und Strahlentherapie

Als Therapiestandard für ACTH-abhängiges CS gilt die transsphenoidale Hypophysen-Operation (*Transsphenoidal Pituitary Surgery, TSS*). Der Eingriff sieht eine gezielte Entfernung des corticotrophen Adenoms vor. Dieser ist, wie bei einem operativen Eingriff üblich, mit verschiedenen potenziell auftretenden Komplikationen und Risiken wie beispielsweise Liquorverlustsyndrom, Diabetes Insipidus, Hypopituitarismus sowie einer postoperativen Meningitis verbunden [26-28]. Die Remissionsraten sind signifikant von der Tumorgöße und -lokalisierung sowie Erfahrung und Fähigkeiten des Neurochirurgen und den biochemischen Kriterien zur Remissionsbewertung abhängig [29]. Für Mikroadenome wird von einer mittleren Remissionsrate von 82,1 % (85,7 % im Median) berichtet. Patienten mit einem Makroadenom hingegen, wiesen eine mittlere Remissionsrate von 62,3 % (64,1 % im Median) auf [12]. In der klinischen Praxis weist ein Großteil (80 – 90 %) der Patienten ein Mikroadenoma auf, wobei bis zu 40 % dieser Adenome nicht sichtbar sind [12; 30]. Lediglich 10 – 20 % der Patienten weisen hingegen ein Makroadenom auf. Die EMA geht nach einem operativen Eingriff ebenfalls von Remissionsraten von bis zu 90 % bei CD und bis zu 80 % bei CS durch ektopische ACTH-Ausschüttung aus [17]. Im Falle einer seltenen ektopischen ACTH-Ausschüttung durch einen Nicht-Hypophysentumor, beispielsweise in der Lunge, wird ebenfalls – sofern möglich – zunächst eine Entfernung des Tumors in Betracht gezogen.

Zur Behandlung des ACTH-unabhängigen CS kann eine uni- bzw. bilaterale Nebennierenektomie erfolgen. Beide Therapieoptionen bewirken eine weitgehende bzw. vollständige Kontrolle des Hypercortisolismus. Hervorzuheben ist jedoch, dass die bilaterale Nebennierenektomie keine kausal wirksame, sondern lediglich eine symptomatische Therapie darstellt: Die Patienten müssen lebenslang mit Glucocorticoiden, Mineralglucocorticoiden und Sexualhormonen substituiert und kontrolliert werden, was eine zusätzliche, schwerwiegende Belastung für sie darstellt. Weiterhin ist die bilaterale Nebennierenektomie mit der Ausbildung eines invasiv wachsenden Hypophysentumors (Nelson-Syndrom) assoziiert [31].

Wenn operative Eingriffe keine Erfolge erzielen können, nicht möglich sind oder vom Patienten abgelehnt werden, kann als Zweitlinien-Therapie eine Strahlentherapie in Betracht gezogen werden. Diese stellt jedoch lediglich eine mittel- bis langfristige Therapieoption dar, da ein Behandlungserfolg, wenn überhaupt, in der Regel erst nach Monaten oder sogar Jahren eintritt (ca. 50 – 83 % der Patienten erlangen eine Kontrolle des Hypercortisolismus) [5; 19]. Damit einhergehend müssen Patienten bis zum Eintritt des therapeutischen Effektes eine medikamentöse Überbrückungstherapie („*Bridging*“-Therapie) erhalten [23]. Weiterhin sind Hypophyseninsuffizienz sowie erhöhte zerebrovaskuläre Mortalität häufige Nebenwirkungen der Strahlentherapie [31; 32]. Die Strahlentherapie ist jedoch aufgrund des in der Regel stark verzögert einsetzenden Behandlungserfolgs und des Bedarfs nach einer zusätzlichen medikamentösen Überbrückungstherapie nur bedingt mit einer rein medikamentösen Behandlung hinsichtlich des therapeutischen Bedarfs in der zweiten Therapie-Linie vergleichbar.

Medikamentöse Therapieoptionen

Eine weitere Option für die Zweitlinien-Therapie ist eine medikamentöse Behandlung. Neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel Osilodrostat sind aktuell in Deutschland mit Ketoconazol und Metyrapon zwei weitere Arzneimittel spezifisch zur Behandlung des endogenen CS sowie ein Arzneimittel (Pasireotid) zur Behandlung des Morbus Cushing (*Cushing's Disease*, CD) arzneimittelrechtlich zugelassen (siehe Tabelle 3-1). Diese Arzneimittel beruhen hinsichtlich des Wirkmechanismus auf unterschiedlichen Ansatzpunkten:

Ketoconazol ist ein Steroidgenese-Inhibitor und ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (über 12 Jahren) Patienten mit endogenem CS und wird zur Vorbereitung auf einen tumor-spezifischen, chirurgischen Eingriff oder als begleitende Therapie nach einem chirurgischem Eingriff oder einer hypophysären Strahlentherapie empfohlen [8]. Die Wirkung von Ketoconazol beruht auf seiner Eigenschaft als Cytochrom-P450-Enzymhemmer in der Nebenniere, wodurch die Cortisol- und Aldosteron-Synthese inhibiert werden [33]. Damit einhergehend wird jedoch auch innerhalb der Steroidgenese eine breite Spanne an Enzymen inhibiert, was unter anderem zu einer nahezu vollständigen Testosteron-Suppression und den damit einhergehenden Folgen, wie einer verringerten Libido, Erektionsproblemen, Abbau von Muskelmasse und Muskelschwäche sowie Frakturen durch verringerte Knochendichte, führt. Aufgrund der bekannten Hepatotoxizität von Ketoconazol darf die Behandlung zudem nicht bei Patienten aufgenommen werden, deren Leberenzymwerte mehr als das 2-fache über der Obergrenze des Normalwerts liegen und/oder eine akute oder chronische Lebererkrankung aufweisen. Aufgrund des Risikos plötzlicher Todesfälle aufgrund von Leberschäden unter Ketoconazol, müssen die Leberwerte auch nach der Initiierung der Therapie engmaschig kontrolliert werden. Außerdem kann die gleichzeitige Einnahme verbreiteter eingesetzter Arzneimittel wie HMG-CoA-Reduktase-Hemmern zu Wechselwirkungen führen [33].

Metyrapon ist ebenfalls ein Steroidgenese-Inhibitor und ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit endogenem CS und wird wie Ketoconazol ebenfalls im Rahmen der Vorbereitung zur chirurgischen Entfernung eines Tumors oder als Begleittherapie empfohlen. Zudem kann

der Wirkstoff auch als Dauertherapie eingesetzt werden, wenn ein Patient für eine Operation nicht geeignet ist oder diese fehlgeschlagen ist [8]. Metyrapon entfaltet seine Wirkung durch Hemmung der 11- β -Hydroxylierung in der Nebennierenrinde. Das Wechselwirkungspotenzial von Metyrapon ist nicht vollständig bekannt. Daher ist bei der Einleitung sowie beim Absetzen einer Therapie mit anderen Arzneimitteln Vorsicht geboten. Metyrapon kann die Toxizität von Paracetamol (Acetaminophen) beim Menschen potenzieren. Bei Patienten, die Insulin oder orale Antidiabetika erhalten, können die Anzeichen und Symptome einer akuten Intoxikation mit Metyrapon verstärkt oder verändert sein. Metyrapon kann zu schweren neurologischen, gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen führen und Hypercholesterinämie verursachen. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Nebenniereninsuffizienz, Schwindel, Sedierung und Kopfschmerz, Hypertonie, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen und Hirsutismus sowie allergische Dermatitis [17; 34].

Pasireotid ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit Morbus Cushing, für die ein tumor-spezifischer, chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein vorangegangener tumor-spezifischer, chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist [35]. Pasireotid ist ein Somatostatin-Analogon, welches direkt am Hypophysenadenom ansetzt und dort mit hoher Affinität an den Rezeptor *hsst5* (Humaner Somatostatin Rezeptor Typ 5) kortikotroper Zellen bindet und diese dadurch aktiviert, wodurch die ACTH-Ausschüttung gehemmt wird [36]. Außerdem bindet Pasireotid auch mit hoher Affinität an die anderen vier Subtypen des humanen Somatostatin-Rezeptors (*hsst1* bis *hsst4*), die jedoch bei Morbus Cushing nicht oder nur gering hyperexprimiert werden. Bedingt durch seinen Wirkmechanismus, kann Pasireotid nur bei Patienten mit ACTH-abhängigem CS angewendet werden. Eine wichtige Gegenanzeige für die Einnahme von Pasireotid ist eine stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C). Häufige Nebenwirkungen sind gemäß Fachinformation Hyperglykämie, Diarrhoe, Cholelithiasis und Diabetes mellitus [35; 37].

Osilodrostat ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom (CS) [21]. Seine Wirkung entfaltet Osilodrostat durch die potente Inhibierung des Enzyms 11 β -Hydroxylase (CYP11B1), der Cortisol-Synthase, die den terminalen Schritt in der Biosynthese von Cortisol katalysiert. Bedingt durch diese Inhibierung des letzten Schrittes der Cortisol-Synthese ist davon auszugehen, dass Osilodrostat bei allen Formen des endogenen Cushing-Syndroms gleichermaßen effektiv ist [17].

Tabelle 3-1: Vergleichende Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu aktuell in Deutschland verfügbaren medikamentösen Therapien

	Ketoconazol	Metyrapon	Pasireotid		Osilodrostat
Indikation	endogenes Cushing-Syndrom	endogenes Cushing-Syndrom	Morbus Cushing		endogenes Cushing-Syndrom
Darreichungsform	Oral; Filmtablette	Oral; Filmtablette	Injektionslösung zur intramuskulären Anwendung	Injektionslösung zur subkutanen Anwendung	Oral; Filmtablette

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Ketoconazol	Metyrapon	Pasireotid		Osilodrostat
			lären Anwendung (i. m.)	(s. c.)	
Behandlungsmodus	2 – 3 mal täglich	4 mal täglich	1 mal monatlich	2 mal täglich	2 mal täglich
Wirksamkeit (Anteil Responder) ¹	49,3 %	46 % ²	41,9 % / 40,8 % niedrig-/ hochdosiertes ³ Pasireotid	14,6 / 26,3 % niedrig-/ hochdosiertes ³ Pasireotid	67,9 % ⁴
Langzeit-Wirksamkeit (Escape-Rate) ⁵	Bis zu 19 %	Bis zu 19 %	56 %	3 / 4 % niedrig-/ hochdosiertes ³ Pasireotid	0 %
häufige Nebenwirkungen	Lebertoxizität, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Nebennierenrindeninsuffizienz	Hirsutismus, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Hypertonie, Hypokalemie, Schwindel, Sedierung, Kopfschmerz	Hyperglykämie, Diarrhö, Cholelithiasis, Diabetes Mellitus, Übelkeit, Sinusbradykardie, Alopezie, Pruritus, Erschöpfung, Reaktion an der Injektionsstelle	Hyperglykämie, Diarrhö, Cholelithiasis, Diabetes Mellitus, Übelkeit, Kopfschmerzen, Erschöpfung, Reaktion an der Injektionsstelle	Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypokalemie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Fatigue, Ödeme, Hypotonie, Testosteron im Blut erhöht, Corticotropin im Blut erhöht
Arzneimittelwechselwirkungen	Wechselwirkungen mit kardiovaskulären Therapien, Antidepressiva und Virostatika	Wechselwirkungen mit Antidepressiva und Neuroleptika	Pasireotid könnte die relative Bioverfügbarkeit von Ciclosporin verringern.		Keine Hemmung der folgenden Enzyme und Transporter: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 und MATE2-K
Evidenz	Retrospektive Kohortenstudie; Fallstudien	Retrospektive Studien; Fallstudien	Multi-zentrische randomisierte,	Multi-zentrische einarmige	Prospektive, randomisierte, Placebo-

	Ketoconazol	Metyrapon	Pasireotid		Osilodrostat
			doppelblinde Studie ohne Kontrollgruppe (Phase III)	offene Studie (Phase II); zweiarmige, randomisierte, doppelblinde Studie ohne Kontrollgruppe (Phase III)	kontrollierte Phase III-Studie

Quelle: eigene Darstellung nach [13; 33-35; 37-41]

¹ Anteil Patienten mit normalisierter mUFC (mittlere Konzentration des freien Cortisols im Urin) \leq ULN (oberer Normalwert, *Upper Limit of Normal*). Die ULN-Werte waren für Ketoconazol und Metyrapon jeweils abhängig vom verwendeten Testkit, während bei Pasireotid s. c., Pasireotid i. m. und Osilodrostat Grenzwerte von 145 nmol/24 h, 166,5 nmol/24 h und 138 nmol/24 h verwendet wurden. Bei Osilodrostat entspräche die Normalisierung bei mit Osilodrostat behandelten Patienten somit dem konservativsten Wert.

² Anteil Patienten mit Serum-Cortisol von < 331 nmol/L (12 μ g/dL) um 9 Uhr morgens.

³ Entspricht für i. m. der Gruppe mit einer Anfangsdosis von 10 mg bzw. 30 mg und für s. c. der Dosierung 0,6 mg bzw. 0,9 mg zweimal täglich.

⁴ Anteil Patienten mit mUFC \leq ULN nach 26 Wochen.

⁵ Anteil der Patienten die unter Behandlung mUFC \leq ULN erreichten, dies jedoch nicht bis zu Monat 12 aufrechterhalten konnten.

Hervorzuheben ist die für CS heterogene Evidenzgrundlage, die die Basis der Zulassungen bei Ketoconazol und Metyrapon waren. So sind insbesondere für Ketoconazol und Metyrapon lediglich retrospektive Analyse und Fallstudien mit hohem Verzerrungspotential bei gleichzeitig geringem Evidenzgrad verfügbar. Bei Studien dieser Art kommt es häufig zu einer Überschätzung des Effekts, da – im Gegensatz zu randomisiert kontrollierten Studien (RCT) – fehlende Werte, beispielsweise durch Therapie-Abbrecher oder Todesfälle, nicht imputiert werden und so gerade für Langzeitdaten nur erfolgreich therapierte Patienten in die Analysen eingehen. Außerdem sind die erreichten Effekte mit höchstens 50 %-Responderrate nicht dazu geeignet, einen „Therapiestandard“ zu definieren. Hinzu kommen teilweise erhebliche Nebenwirkungen, die unter anderem hohe Abbruchraten beim Einsatz in der Versorgung oder in Studien zur Folge haben können. Pasireotid (in den beiden Applikationsformen i. m. und s. c.) ist nur für Morbus Cushing zugelassen, kommt also für einen breiteren Einsatz bei CS nicht in Frage.

Einzig für Osilodrostat liegt zum aktuellen Zeitpunkt eine vergleichende, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie an Patienten mit Morbus Cushing vor (Studie C2301). Deren Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind in Modul 4 dargestellt. Die Studie C2301 besteht aus einer zwölfwöchigen, einarmigen und offenen Dosis-Titrationsphase, gefolgt von einer zwölfwöchigen Erhaltungsphase und einer anschließenden achtwöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase, bei erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing. Eingeschlossen in die randomisierte Phase wurden alle Patienten, die zu Woche 24 eine Normalisierung des mUFC ohne eine Dosiserhöhung zwischen Woche 12 und 24 erreichten. Alle anderen Patienten führten die

Behandlung mit Osilodrostat offen und nicht-randomisiert fort. Im Rahmen der Studie C2301 wurden überwiegend medikamentös vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Diese Patienten sind für Osilodrostat im besonderen Maße relevant, da sie einen besonders evidenten Bedarf an einer medikamentösen Therapiealternative haben.

Neben dem Phase III RCT bei CD-Patienten (Studie C2301) liegt außerdem eine nicht-vergleichende japanische Studie bei Patienten mit CS vor (Studie C1201). Diese Patienten durften für den Einschluss in die Studie kein CD aufweisen (sonst aber alle anderen Formen des endogenen CS). Über diesen konsistenten Wirksamkeitsnachweis hinaus ist es dann erforderlich, auch die Übertragbarkeit der Verträglichkeitsdaten von der japanischen Patientenpopulation auf die europäische Population (bzw. umgekehrt) zu prüfen und zu bestätigen, dass diese gegeben ist. Unter diesen Aspekten vertrat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in seinem *Scientific Advice* die Auffassung, dass sich die Zulassung unter der Indikation CS begründen lässt [42]. Die verschiedenen Ätiologien innerhalb der CS-Erkrankung, wobei CD mit ca. 70 % die am häufigsten auftretende Ätiologie des CS [8; 9] ist, weisen einen vergleichbaren, therapeutischen Bedarf hinsichtlich der Senkung des Cortisol-Spiegels auf. Da Osilodrostat aufgrund seines zuvor beschriebenen Wirkprinzips bei allen CS-Patienten anzunehmenderweise gleichermaßen effektiv ist, kann es somit den therapeutischen Bedarf aller Formen des CS adressieren. Diese Auffassung hat die EMA mit Erteilung der vorliegenden Indikation für Osilodrostat nach Prüfung der Zulassungsunterlagen bestätigt und eine Übertragbarkeit angenommen [17].

Im Modul 4 sind daher die beiden Studien (C2301 und C1201) dargestellt, die in ihrer Gesamtheit eine aussagekräftige Evidenzbasis für das Zulassungsverfahren bildeten.

Therapeutischer Bedarf:

Die neben Osilodrostat gegenwärtig zugelassenen und verfügbaren Therapien für Patienten, die medikamentös behandlungsdürftig sind, zeigen eine eingeschränkte Wirksamkeit. Ein großer Anteil der Patienten (mind. 50 %, siehe Tabelle 3-1) erreicht keine normalisierten mittleren UFC-Spiegel. Zudem ist der Anteil derjenigen Patienten, welche nach einem Ansprechen die Normalisierung nicht langfristig aufrechterhalten können, signifikant erhöht [13]. So zeigte sich sowohl unter Metyrapon als auch unter Ketoconazol bei bis zu 19 % der Patienten mit einem anfänglichen Ansprechen ein Verlust der Wirksamkeit der Behandlung und somit der Kontrolle des mUFC-Spiegels. Die Formulierung von Pasireotid für die intramuskuläre Injektion zeigt bei – im Vergleich zur subkutanen Injektion – anfänglich höherer Ansprechrate bei 54 % der Responder einen Verlust der Wirksamkeit. Weiterhin sind alle aufgeführten Therapieoptionen mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Insbesondere die mit den aufgeführten Therapien verbundenen Arzneimittelwechselwirkungen wirken sich nachteilhaft auf die Patienten aus. Für Metyrapon werden Wechselwirkungen mit Antidepressiva und Neuroleptika berichtet [34], für Ketoconazol Wechselwirkungen mit kardiovaskulären Therapien, Antidepressiva und Virostatika [33]. Es ist hervorzuheben, dass diese Arzneimittel-Klassen unter anderem gängige Therapien von bei CS-Patienten typischen Begleiterkrankungen (kardiovaskuläre Erkrankungen, Depressionen und Infektionen) sind. So wird die durch das entsprechende Anwendungsgebiet bereits eingeschränkte Auswahl an verfügbaren

Therapieoptionen weiterhin durch potenzielle Wechselwirkungen mit der Ko-Medikation der Patienten limitiert. Darüber hinaus wirken sich die verschiedenen Behandlungsmodi und Darreichungsformen negativ auf die *Convenience* und somit auch unmittelbar auf die *Compliance* der Patienten aus. So wird beispielsweise Pasireotid injiziert (i. m. oder s. c.) und Metyrapon muss viermal täglich eingenommen werden. Es lässt sich somit schlussfolgern, dass der medizinische Bedarf hinsichtlich der medikamentösen Therapie bei CS mit den aktuell verfügbaren Wirkstoffen bisher nur ungenügend gedeckt ist.

Osilodrostat adressiert den therapeutischen Bedarf

Osilodrostat bietet einen langfristigen Therapieansatz zur Kontrolle der biochemischen Parameter der mit CS einhergehenden Krankheitsaktivitäten, insbesondere einer Verbesserung der Kortisolkontrolle, was mit einer Verbesserung von Komorbiditäten sowie einer Verbesserung von kardiovaskulären Risikofaktoren und psychosozialen Nebenwirkungen wie Depression, assoziiert ist. Weiterhin konnte eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, insbesondere bezüglich der Depressions-Symptomatik, gezeigt werden. Bei der Veränderung des Beck Depression Inventory-II wurde für Studie CLCI699C2301 bei Patienten, die nicht zu Placebo randomisiert worden sind, zu Woche 48 eine durchschnittliche absolute Veränderung um -6,1 Punkte (95 %-Konfidenzintervall: -8,3; -3,8) im Vergleich zu Baseline berichtet (vgl. Modul 4). Dies ist insofern hervorzuheben, da Depressionen die meist frequentierte und für CS-Patienten schwerwiegendste, psychische Begleiterkrankung darstellt [12]. Darüber hinaus bietet Osilodrostat bereits im frühen Stadium, und auch anhaltend im weiteren Verlauf der Therapie, eine Verbesserung der mit CS in Verbindung stehenden, kardiovaskulär-assoziierten, metabolischen Schlüsselparameter. Dies ist insofern von besonderer Relevanz, da die für CS-Patienten berichtete vier bis fünffach erhöhte Mortalität primär auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen ist [22]. Die Studienpopulation der Osilodrostat-Studie C2301 beinhaltete zu 96 % medikamentös vorbehandelte Patienten, sodass davon ausgegangen werden kann, dass eine Behandlung mit Osilodrostat auch für diejenigen Patienten geeignet ist, die auf den bisher verfügbaren Arzneimitteln versagt haben. Verglichen mit den Pasireotid-Studien – bei denen weniger als 50 % der Patienten medikamentös vorbehandelt waren – beruhen die in der Osilodrostat-Studie C2301 erhobenen Daten demzufolge auf Patienten mit einem schwereren bzw. weiter fortgeschrittenen Krankheitsverlauf und folglich auf Patienten mit einem besonders hohem ungedeckten therapeutischen Bedarf. Des Weiteren lässt sich das aufgrund der multiplen, CS-bedingten Komorbiditäten der Patienten vorteilhafte Arzneimittelwechselwirkungsprofil von Osilodrostat anführen, welches zu einer verbesserten Auswahl der Ko-Medikation der Patienten führt. Hinzu kommt, dass Osilodrostat lediglich zweimal pro Tag und oral in Tablettenform eingenommen wird und somit für die Patienten eine relevante Therapievereinfachung gegenüber aktuell verfügbaren Therapien darstellt, was die *Compliance* positiv beeinflussen kann.

In einer Gesamtschau lässt sich festhalten, dass ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen, sicheren und die Lebensqualität verbessernden Therapieoptionen für Patienten mit endogenem CS besteht. Osilodrostat adressiert diesen Bedarf umfassender als bisherige medikamentöse Therapieoptionen. Dies liegt sowohl in der deutlich erhöhten Ansprechrate als auch in der

Verringerung von in dieser Indikation relevanten Arzneimittelwechselwirkungen sowie der verbesserten *Compliance* begründet. Dieser Bedarf wurde von der EMA anerkannt und der *Orphan-Drug-Status* Osilodrostat aufgrund des „klinisch relevanten Vorteils“ gegenüber bestehenden Therapieoptionen bestätigt [13].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das endogene CS ist eine seltene Erkrankung, deren Häufigkeit sich unter dem Schwellenwert für die Anerkennung als seltenes Leiden (*Orphan Designation*) des *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der EMA bewegt, der bei einer Prävalenz von 5 Fällen pro 10 000 Personen in der EU liegt [43].

In der jüngsten Ausgabe der „Orphanet-Berichtsreihe“ wird für Europa eine Inzidenz von 1,5 CS-Erkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr genannt [4]. Für die Prävalenz des CS wird ein Wert von 5,9 pro 100 000 Personen angegeben, jedoch ist diese Angabe nicht ausschließlich auf Europa bezogen [4].

Für die spezifische Kategorie Morbus Cushing (CD) wird für Europa eine Inzidenz von 2 Erkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr genannt, die CD-Prävalenz wird mit 4/100 000 Personen beziffert [4]. Auch wenn die Prävalenzangaben speziell für Europa und weltweit nicht unbedingt übereinstimmen müssen, so ergibt sich dennoch eine gute Übereinstimmung, wenn man von der (weiter oben im Abschnitt 3.2.1 dargestellten) allgemein anerkannten Häufigkeitsverteilung ausgeht, wonach ca. 70 % der CS-Fälle eine CD-Diagnose aufweisen. Daraus würde sich für Europa eine rückgerechnete Prävalenz für CS von 5,7 pro 100 000 Fällen ergeben ($4/0,7 = 5,7$). Angesichts der berichteten weltweiten CS-Prävalenz von 5,9/100 000 Personen [4] liefert diese Plausibilitätskontrolle einen Anhaltspunkt, dass hier die Angaben weltweit und spezifisch für Europa keinen relevanten Unterschied erkennen lassen.

Konkrete Quellen für die Angaben werden in der Orphanet-Berichtsreihe [4] nicht genannt. Es werden jedoch in Übersichtsarbeiten häufig bestimmte Werte für die Prävalenz des CS zitiert. Diese umfassen für die CS-Prävalenz eine Spannweite von 3,9 bis 7,9 Fällen pro 100 000 Personen [5; 8]. Als Quellen für die Angaben in Lacroix *et al.* [5] werden [6; 22; 44; 45] genannt. Die Angabe der unteren Grenze der Prävalenz (3,9/100 000) stammt aus einer Studie aus Spanien [46], die der oberen Grenze aus einer Erhebung aus Neuseeland (7,9/100 000) [44].

Diese Angaben sind mit Unsicherheit behaftet und aus den Publikationen teilweise nicht vollständig nachvollziehbar. So bezieht sich die Angabe der Untergrenze von 3,9/100 000 nicht auf CS, sondern auf CD [46]. Auch lässt sich der Wert von 3,9/100 000 aus der Publikation nicht nachvollziehen. Darüber hinaus stammen die retrospektiv erhobenen Daten aus einer kleineren Region Spaniens (Vizcaya) mit etwas über einer Million Einwohnern und die CD-Fälle wurden über den Zeitraum von 1975 bis 1992 diagnostiziert. Damit handelt es sich bei dieser Angabe um eine Periodenprävalenz. Die Zahl der Einwohner als Bezugsgröße wurde aus Angaben am Ende der Erhebungsperiode abgeleitet (Zensusdaten von 1988 bzw. 1992). Gleichzeitig wird ein deutlicher Anstieg der CD-Inzidenz pro Jahr über die Erhebungsperiode berichtet [46]. Daher ist bei dieser Prävalenzangabe von einer Unterschätzung für die derzeitige Situation auszugehen und für die CS-Prävalenz wäre diese Angabe ohnehin nach oben zu korrigieren und bei ca. 5,6/100 000 zu erwarten, wenn man wiederum von einer relativen Häufigkeit von CD an CS von 70 % ausgeht ($3,9/0,7 = 5,6$). Die Studie aus Spanien ist aus den genannten Gründen ungeeignet für die Herleitung der Prävalenz des CS und wird daher nicht verwendet. Die theoretische Berechnung der CS-Prävalenz diente jedoch einer positiven Plausibilitätsprüfung der Zahlen von Orphanet.

Die Angabe der Obergrenze der CS-Prävalenz stammt aus Neuseeland und zwar ebenfalls aus einer landesweiten retrospektiven Erhebung über den Zeitraum von 1960 bis 2005 [44]. Die CS-Patienten wurden in einigen spezialisierten endokrinologischen Behandlungszentren (Krankenhäuser) im gesamten Land identifiziert, an die kleinere Zentren oder Ärzte ihre Patienten zur Betreuung überweisen. Die Autoren merkten deshalb an, dass davon ausgegangen werden kann, dass ca. 90 % aller CS-Fälle aus Neuseeland erfasst werden konnten. Als Bevölkerungsgröße wird ein Wert ungefähr aus der Mitte der Erfassungsperiode verwendet (3,2 Millionen Einwohner) [44].

Damit scheint es gerechtfertigt, dass sich die ca. 10%-ige Unterschätzung der Anzahl der prävalenten CS-Fälle über die 45 Jahre der Erfassung einerseits durch den fehlenden Abzug von im Intervall sukzessive bereits verstorbener Patienten als auch durch die zum Ende des Beobachtungsintervalls vermutlich größere Bevölkerungsanzahl zumindest ausgleichen. Der Wert von 7,9/100 000 Einwohner wird deshalb hier im Dossier als Obergrenze der CS-Prävalenz unverändert (d. h. so, wie in der Publikation angegeben) herangezogen.

Hervorzuheben ist, dass die Angabe der Orphanet-Berichtsreihe – ohne Angabe von Quellen – numerisch genau dem Mittelwert aus der Ober- und Untergrenze dieser beider Angaben entspricht (5,9/100 000) und dass der mittlere Wert als repräsentativ angesehen wird [4].

Es wurde mittels einer Handsuche nach weiteren relevanten Quellen, speziell für Deutschland oder Europa und mit möglichst aktuellen Angaben gesucht. Jedoch werden entweder keine Angaben zu Prävalenz gemacht, sondern nur zu Inzidenz (und deren Angabe ist für die Ableitung der Patientenzahl hier nicht ausreichend, wenn nicht gleichzeitig eine valide Angabe der Mortalität vorhanden ist), oder es wurden nur die zuvor genannten Quellen zitiert. Lediglich eine aktuellere Studie aus einer kleineren Region Belgiens, die primär die Ermittlung der Prävalenz von Hypophysenadenomen zum Ziel hat, lässt sich heranziehen, wenn auch nur für

die Prävalenz von CD in dieser Region [47]. Aus den publizierten Daten ergibt sich eine CD-Prävalenz (Punktprävalenz für das Jahr 2005) von 5,56 pro 100 000 Einwohner (4 CD-Patienten pro 71 972 Einwohner) [47].

Frauen weisen im Verhältnis zu Männern eine deutlich höhere Inzidenz auf. Es werden Verhältnisse zwischen 3 : 1 [22; 45] bis zu 4 : 1 [6] berichtet, einige Autoren geben sogar noch extremere Werte an. Der Werte von 4:1 stammt aus dem Europäischen CS-Register (Patienten im Register bis 2010 berücksichtigt) und ist aktuell, so dass davon ausgegangen werden kann, dass dieses Verhältnis auch auf die Patientenpopulation in Deutschland zutrifft. Hinsichtlich der Altersverteilung ist bei Jugendlichen eine sehr geringe Inzidenz festzustellen, die jedoch ab dem 18. Lebensjahr ansteigt [6].

Die bereits zitierte etwas ältere Studie ausschließlich aus Dänemark berichtet ein medianes Alter bei CS-Diagnose von 41,4 Jahren [22; 45], was als gute Übereinstimmung für diese Charakteristik der Patienten spricht. In dieser Studie wird ebenfalls berichtet, dass sich beim Vergleich der Inzidenz zwischen den zwei Zeitabschnitten der Erfassung der CS-Patienten (1985 – 1990 und 1991 – 1995) kein zeitlicher Trend erkennen lässt [22].

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (im folgenden Abschnitt 3.2.4) wird deshalb für Deutschland mit der Spannweite der CS-Prävalenz von 5,9/100 000 (Untergrenze) bis 7,9/100 000 (Obergrenze) gerechnet (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Morbus Cushing und des Cushing's Syndroms

Quelle	Studienzeitraum	Studienpopulation Teilnehmer, Alter	Methode der Datenerhebung	CS/CD Prävalenz /Inzidenz Pro 100 000 Einwohner
Orphanet 2020 [4]	Keine Angabe	Keine Angabe	Systematische Literaturstudien	CS-Inzidenz 0,15 CS-Prävalenz 5,9 CD-Inzidenz 0,2 CD-Prävalenz 4
Extabe <i>et al.</i> , 1994 [46]	1975 – 1992	n = 49 6 – 69 Jahre	Retrospektive Studie	CD-Prävalenz 3,91 CD-Inzidenz 0,24
Bolland <i>et al.</i> , 2011 [44]	1960 – 2005	n = 253 5 – 75 Jahre	Retrospektive Studie	CS-Prävalenz 7,9

Quelle	Studien- zeitraum	Studien- population Teilnehmer, Alter	Methode der Datenerhebung	CS/CD Prävalenz /Inzidenz Pro 100 000 Einwohner
				CS-Inzidenz 0,18
Lindholm <i>et al.</i> , 2001 [22]	1985 – 1995	n = 166 4 – 78 Jahre	Populations-bezogene Studie	CD-Inzidenz 0,12 – 0,17
Daly <i>et al.</i> , 2006 [47]	2005	n = 71 972 10 – 89 Jahre	Querschnittsstudie	CD-Prävalenz 5,56
Gesamtspanne Prävalenz	CS: 5,9 – 7,9 Fälle pro 100 000 Einwohner CD: 3,91 – 5,56 Fälle pro 100 000 Einwohner			
Gesamtspanne Inzidenz	CS: 0,15 – 0,18 Fälle pro 100 000 Einwohner CD: 0,12 – 0,24 Fälle pro 100 000 Einwohner			
CD = Cushing's Disease; CS = Cushing's Syndrome				

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz über die nächsten fünf Jahre im Wesentlichen konstant bleibt. Zwar ist angesichts der Tatsache einer mit dem Lebensalter ansteigenden Inzidenz davon auszugehen, dass bei einer generell alternden Bevölkerungsstruktur, wie sie in Deutschland vorliegt, auch die Prävalenz von CS-Patienten zunimmt. Dem gegenüber stehen verbesserte Diagnose- und vor allem Behandlungsmethoden, sodass inzidente CS-Patienten heute wahrscheinlich früher und mit höherer Erfolgschance behandelt werden. Das Ausmaß der Einflüsse dieser beiden Trends auf die CS-Prävalenz lässt sich derzeit jedoch nicht quantifizieren. Insgesamt ist eine fundierte Abschätzung der Änderung der epidemiologischen Kennzahlen des CS ohne weitere belastbare Daten nicht möglich, so dass von einer gleichbleibenden Prävalenz bei möglicherweise leicht steigender Inzidenz ausgegangen wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Osilodrostat	1 291 bis 1 756	1 133 bis 1 542

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die zuvor im Abschnitt 3.2.3 hergeleitete und begründete Prävalenz Unter- bzw. Obergrenze von 5,9/100 000 bzw. 7,9/100 000 wird für die Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Um die Patientenzahl im Indikationsgebiet von Osilodrostat in Deutschland zu ermitteln, wird zunächst die Anzahl der aktuell in Deutschland lebenden gesetzlich krankenversicherten Personen benötigt, die bereits 18 Jahre oder älter sind (Erwachsene).

Im Jahr 2019 lebten laut statistischem Bundesamt 83 166 711 Menschen in Deutschland [48]. Davon waren gemäß Bundesministerium für Gesundheit 73 052 555 Menschen gesetzlich krankenversichert [49], was einem Anteil von 87,8 % entspricht. Somit ist bei Annahme der unteren Grenze der CS-Prävalenz von 5,9/100 000 mit 4 311 CS-Patienten in der GKV zu rechnen, bzw. für die Obergrenze von 7,9/100 000 mit 5 772 GKV-Patienten im Anwendungsgebiet (beide Werte aufgerundet). Berücksichtigt man zudem die Altersverteilung bei CS, deren Anteil an erwachsenen Patienten laut Lacroix *et al.* [5] bei 90 % liegt, so erhält man eine Spanne von 3 880 bis 5 195 erwachsenen CS-Patienten in der GKV (beide Werte aufgerundet).

Da in der Praxis eine medikamentöse Behandlung nur für Patienten in Betracht gezogen wird, die für eine operative Entfernung des dem CS zugrundeliegenden Tumors nicht geeignet sind oder die einem solchen Eingriff nicht zustimmen oder bei denen eine Operation nicht erfolgreich war, wurde in einem zweiten Schritt, ausgehend von der durch das Anwendungsgebiet definierten Gesamtpopulation, die Anzahl derjenigen Patienten ermittelt, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt.

Dazu wurde das CS zunächst in seine Unterformen (Morbus Cushing, ektopische ACTH-Ausschüttung, Cortisol-ausschüttende Adenome sowie Nierenkarzinome und Nebennierenhyperplasien) unterteilt, da für jede Art des CS jeweils eigene Remissions- bzw. Rezidivraten hergeleitet werden müssen. So ist beispielsweise schon aufgrund der Lokalisation und der sich daraus ergebenden Erreichbarkeit ein erheblicher Unterschied bei den Erfolgsaussichten zwischen Hypophysen- und Nierentumor-Operationen zu erwarten. Die anteilige Aufteilung der Unterformen orientiert sich dabei an den Angaben in 3.2.1: Für Morbus Cushing wird ein Anteil von 70 % und für die anderen Formen von jeweils 10 % angenommen [8-10]. Der Anteil derjenigen Patienten, die nicht für eine Operation geeignet sind oder diese ablehnen, wird für Morbus Cushing auf 10 % und für Tumore mit ektopischer ACTH-Ausschüttung basierend auf Expertenmeinung auf 30 % geschätzt; für Cortisol-ausschüttende Adenome sowie für Nierenkarzinome und Nebennierenhyperplasien beträgt diese Schätzung lediglich 2 %. Die Remissionsrate nach der ersten Operation beträgt für Morbus Cushing laut dem selbst errechneten, nach Patientenzahlen gewichteten Mittelwert der Studie von Pivonello *et al.* etwa 78 % [12], wohingegen die Remissionsrate für Tumore mit ektopischer ACTH-Ausschüttung von Experten auf 50 % geschätzt wird. Für Cortisol-ausschüttende Adenome sowie für Nierenkarzinome und Nebennierenhyperplasien wird eine Remissionsrate von 96 % geschätzt. Die Wahrscheinlichkeit im Rahmen der ersten Operation zu versterben beträgt gemäß Bademci *et al.* 0,40 % bis 2,00 % [50] für Morbus Cushing und geschätzt 1,0 % für Tumore mit ektopischer ACTH-Ausschüttung. Für Cortisol-ausschüttende Adenome sowie für Nierenkarzinome und Nebennierenhyperplasien wird von Fachexperten eine Mortalitätsrate bei der ersten Operation von 0,0 % geschätzt. Für die jährliche Rezidivrate wurde für Morbus Cushing eine Spanne von 2,00 % bis 2,50 % gemäß Tritos *et al.* [9; 51] verwendet und für Cortisol-ausschüttende Adenome sowie für Tumore mit ektopischer ACTH-Ausschüttung und für Nierenkarzinome und Nebennierenhyperplasien eine Rezidivrate von 0,0 % geschätzt. Aufgrund des sehr seltenen Vorkommens von CS aufgrund von Tumoren mit ektopischer ACTH-Ausschüttung, von Cortisol-ausschüttenden Adenomen sowie von Nierenkarzinomen und Nebennierenhyperplasien existieren derzeit keine belastbaren Daten zur Herleitung der Eignung für eine Operation sowie der Remissions-, der Mortalitäts- und der Rezidivrate. Erfahrungen in diesem Bereich beschränken sich auf Fallberichte, wobei schon wenige Patienten einen erheblichen Einfluss auf die jeweiligen Anteile haben. Eine Schätzung auf Basis von Expertenmeinungen stellt daher in diesem Zusammenhang die bestverfügbare Evidenz zur Bestimmung der Zielpopulation.

Die folgende Tabelle stellt die Herleitung der Zielpopulation aus den Unterformen des CS dar.

Tabelle 3-4: Bestimmung der Zielpopulation in der GKV

	Gesamtanzahl Patienten	Nicht für Operation geeignet	Persistenz ohne Todesfälle	Mortalität bei Operation¹
Morbus Cushing				
Minimum	2 716 (3 880*0,7)	272 (2 716*0,1)	527 (((2 716*0,9)-49)*0,22)	49 (2 716*0,9*0,02)
Maximum	3 636 (5 195*0,7)	364 (3 636*0,1)	717 (((3 636*0,9)-13)*0,22)	13 (3 636*0,9*0,004)
Rezidiv (Min)	37 (((2 716*0,9)-49)*0,78)*0,02)	-	-	-
Rezidiv (Max)	64 (((3 636*0,9)-13)*0,78)*0,025)	-	-	-
Ektopische ACTH-Ausschüttung				
Minimum	388 (3 880*0,1)	116 (388*0,3)	134 (((388*0,7)-3)*0,5)	3 (388*0,7*0,01)
Maximum	519 (5 195*0,1)	156 (519*0,3)	180 (((519*0,7)-4)*0,5)	4 (519*0,7*0,01)
Rezidiv	0 (keine Rezidive)	-	-	-
Cortisol-ausschüttende Adenome				
Minimum	388 (3 880*0,1)	8 (388*0,02)	15 (388*0,98*0,04)	0 (keine Mortalität)
Maximum	519 (5 195*0,1)	10 (519*0,02)	20 (519*0,98*0,04)	0 (keine Mortalität)
Rezidiv	0 (keine Rezidive)	-	-	-
Nierenkarzinome und Nebennierenhyperplasie				
Minimum	388 (3 880*0,1)	8 (388*0,02)	15 (388*0,98*0,04)	0 (keine Mortalität)
Maximum	519 (5 195*0,1)	10 (519*0,02)	20 (519*0,98*0,04)	0 (keine Mortalität)

	Gesamtanzahl Patienten	Nicht für Operation geeignet	Persistenz ohne Todesfälle	Mortalität bei Operation¹
Rezidiv	0 (keine Rezidive)	-	-	-
Zielpopulation in der GKV (min.)²		1 133		
Zielpopulation in der GKV (max.)²		1 542		
<p>: Wert geht in die Berechnung der Zielpopulation ein</p> <p>: Wert ist ergänzend dargestellt und geht nicht in die Berechnung der Zielpopulation ein</p> <p>Die Werte in der Tabelle basieren auf dem Ausgangswerten von 4 311 bis 5 772 Patienten in der GKV. Darauf folgende Rechenschritte sind ohne Rundungen in Microsoft-Excel vorgenommen worden, weshalb Rundungsdifferenzen auftreten. Die Berechnung ist der Excel-Anlage zum Dossier zu entnehmen [52].</p> <p>¹: Min./Max. vertauscht, da verstorbene Patienten nicht zur Zielpopulation beitragen</p> <p>²: Die Angaben zur Zielpopulation in der GKV beruht auf einer Addition der Patienten, die für eine Operation nicht infrage kommen oder dieser nicht zustimmen, und Patienten, bei denen die Erkrankung trotz Operation persistiert sowie Patienten mit Rezidiv minus derjenigen Patienten, die während der Operation versterben.</p>				

Die Angabe der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-3 beruht auf einer Rückrechnung auf Basis der Anzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet mit dem Anteil der GKV-Versicherten. Daraus ergibt sich eine minimale Zahl von 1 291 Patienten in der Zielpopulation ($1\,133 * 100 / 87,7 = 1\,291$) und eine maximal zu erwartende Zahl von 1 756 Patienten in der Zielpopulation ($1\,542 * 100 / 87,7 = 1\,756$).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Osilodrostat	Erwachsene Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt	Beträchtlicher Zusatznutzen	1 133 bis 1 542

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Alle erwachsenen Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt, können gleichermaßen von einer Osilodrostat-Behandlung profitieren. Im Modul 4 wird dargelegt, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen für Osilodrostat vorliegt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden die im Abschnitt 3.2 jeweils zitierten Originalpublikationen bzw. darin angegebene Quellen herangezogen und diese jeweils im Text zitiert. Weitere Quellen waren entweder bereits bekannt, wurden im Rahmen der Zulassungsunterlagen bei der EMA herangezogen oder ergaben sich aus einer Handsuche.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Newell-Price J., Trainer P., Besser M. & Grossman A. 1998. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.*, 19, 647-72.
2. Aghi M. K. 2008. Management of recurrent and refractory Cushing's disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4, 560-8.
3. Cushing H. 1994. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932. *Obes Res*, 2, 486-508.
4. Orphanet 2020. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben - Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste)
5. Lacroix A., Felders R. A., Stratakis C. A. & Nieman L. K. 2015. Cushing's syndrome. *Lancet*, 386, 913-27.
6. Valassi, E., Santos, A., Yaneva, M., Toth, M., Strasburger, C. J., Chanson, P., Wass, J. A., Chabre, O., Pfeifer, M., Felders, R. A., Tsagarakis, S., Trainer, P. J., Franz, H., Zopf, K., Zacharieva, S., Lamberts, S. W., Tabarin, A., Webb, S. M. & Group, E. S. 2011. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*, 165, 383-92.
7. Cuevas-Ramos D. & Fleseriu M. 2014. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update. *The Journal of endocrinology*, 223, R19-39.
8. Newell-Price, J., Bertagna, X., Grossmann, A. B. & Nieman, L. K. 2006. Cushing's syndrome. *Lancet*, 367, 1605-17.
9. Tritos, N. A., Biller, B. M. & Swearingen, B. 2011. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*, 7, 279-89.
10. Beauregard C., Dickstein G. & Lacroix A. 2002. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol.*, 1, 79-94.

11. Nieman L. K., Biller B. M., Findling J. W. & et al. 2008. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 1526-40.
12. Pivonello, R., De Leo, M., Cozzolino, A. & Colao, A. 2015. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine Reviews*, 36, 385-486.
13. European Medicines Agency (EMA) 2020. Orphan Maintenance Assessment Report - Isturisa (osilodrostat).
14. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A. B. & et al. 2003. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 5593-602.
15. Dorn L. D., Burgess E. S., Dubbert B. & et al. 1995. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43, 433-42.
16. Sonino N. & Fava G. A. 2001. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *CNS Drugs*, 15, 361-73.
17. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment report - Isturisa
18. 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.
19. Biller B. M., Grossman A.B., Stewart P. M. & et al. 2008. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 2454-62.
20. Papadimitriou, A. & Priftis, K. N. 2009. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation*, 16, 265-71.
21. Recordati Rare Diseases 2020. Fachinformation zu Isturisa 1 mg/5 mg/10 mg Tabletten - Stand: April 2020.
22. 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.
23. Nieman L. K., Biller B. M., Findling J. W. & et al. 2015. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 2807-31.
24. Nieman, L. K. 2018. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 33, 139-46.

25. Dörr, H.-G., Sippell, W. G. & Wudy, S. A. 2010. Leitlinie der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Cushing Syndrom. *AWMF online*.
26. Sudhakar N., Ray A. & A., V. J. 2004. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg*, 18, 507-12.
27. van Aken M. O., Feelders R. A., de Marie S. & et al. 2004. Cerebrospinal fluid leakage during transsphenoidal surgery: postoperative external lumbar drainage reduces the risk for meningitis. *Pituitary*, 7, 89-93.
28. Hensen J., Henig A., Fahlbusch R., Meyer M., Boehnert M. & Buchfelder M. 1999. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 50, 431-9.
29. Fleseriu M., Hamrahian A.H., Hoffman A. R., Kelly D. F. & Katznelson L. 2016. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Diagnosis of Recurrence in Cushing Disease. *Endocr Pract*, 22, 1436-48.
30. Rubinstein, G., Osswald, A., Zopp, S., Ritzel, K., Theodoropoulou, M., Beuschlein, F. & Reincke, M. 2019. Therapeutic options after surgical failure in Cushing's disease: A critical review. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 33, 101270.
31. Minniti G. & Brada M. 2007. Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 51, 1373-80.
32. Ayuk J. 2012. Does pituitary radiotherapy increase the risk of stroke and, if so, what preventative actions should be taken? *Clinical Endocrinology*, 76, 328-31.
33. HRA Pharma 2020. Fachinformation zu KETOCONAZOLE HRA® 200 mg Tabletten - Stand: Januar 2020.
34. HRA Pharma 2019. Fachinformation zu METOPIRON® 250 mg Weichkapseln - Stand: August 2019.
35. Recordati Rare Diseases 2020. Fachinformation zu Signifor® Injektionslösung - Stand: Mai 2020.
36. Novartis Pharma GmbH 2012. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pasireotid (Signifor®). Modul 2*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-120/2012-06-11_Modul2_Pasireotid.pdf [Zugriff am 23.04.2019].
37. Recordati Rare Diseases 2020. Fachinformation zu Signifor® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension - Stand: Mai 2020.

38. Lacroix A., Gu F., Gallardo W. & et al. 2018. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 6, 17-26.
39. Castinetti F., Guignat L., Giraud P. & et al. 2014. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *Endocrinol Metab*, 99, 1623-30.
40. Daniel E., Aylwin S., Mustafa O. & et al. 2015. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 4146-54.
41. Colao A., Petersenn S., Newell-Price J. & et al. 2012. A 12-month Phase III study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*, 366, 914-24.
42. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2018. Beratung zu Osilodrostat vom 26.03.2018 - Protokoll.
43. European Medicines Agency (EMA) 2014. Public summary of opinion on orphan designation - Osilodrostat for the treatment of Cushing's syndrome.
44. Bolland, M. J., Holdaway, I. M., Berkeley, J. E., Lim, S., Dransfield, W. J., Conaglen, J. V., Croxson, M. S., Gamble, G. D., Hunt, P. J. & Toomath, R. J. 2011. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75, 436-42.
45. Steffensen, C., Bak, A. M., Rubeck, K. Z. & Jorgensen, J. O. 2010. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 92 Suppl 1, 1-5.
46. Etxabe, J. & Vazquez, J. A. 1994. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 40, 479-84.
47. Daly, A. F., Rixhon, M., Adam, C., Dempegioti, A., Tichomirowa, M. A. & Beckers, A. 2006. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4769-75.
48. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2020. *Genesis Online* [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411>.
49. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019.
50. Bademci, G. 2007. Pitfalls in the management of Cushing's disease. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 14, 401-8; discussion 9.
51. Tritos, N. A. & Biller, B. M. K. 2019. Current management of Cushing's disease. *Journal of internal medicine*, 286, 526-41.
52. Recordati Rare Diseases 2020. Excel-Tabelle zur Berechnung der Zielpopulation gemäß G-BA-Anforderung

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osilodrostat	Erwachsene Patienten mit endogenem CS	Kontinuierlich, 1 - 2 x täglich oral appliziert Minimaldosis^{a)}: 1 x täglich 1 mg = 1 mg Die Dosis kann auf Grundlage des individuellen Ansprechens und der Verträglichkeit im Therapieverlauf von der Anfangsdosis bis zur Höchstdosis gesteigert oder auf die minimal mögliche Dosis gesenkt werden. Höchstdosis: 2 x täglich 30 mg = 60 mg	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
^{a)} Für Osilodrostat ist keine Mindestdosierung in der Fachinformation bestimmt. Es wird daher die unter Berücksichtigung der verfügbaren Dosisstärken minimal mögliche tägliche Dosierung von 1 mg für die untere Verbrauchsgrenze herangezogen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel (Osilodrostat) wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [1]. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist aufgrund des *Orphan-Drug-Status* nicht bestimmt und Angaben hierzu somit nicht erforderlich.

Bei Osilodrostat handelt es sich um eine kontinuierliche Dauertherapie, die ein- bis zweimal täglich oral appliziert wird. Hieraus ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr zu je einem Tag Behandlungsdauer und somit 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 2 mg Osilodrostat. Für Patienten asiatischer Abstammung wird eine geringere Anfangsdosis von zweimal täglich 1 mg Osilodrostat empfohlen. Die Dosis kann auf Grundlage des individuellen Ansprechens und der individuellen

Verträglichkeit im Therapieverlauf bis zu einer Höchstdosis von zweimal täglich 30 mg Osilodrostat gesteigert oder auf die minimal mögliche Dosis von 1 mg einmal täglich gesenkt werden [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Osilodrostat	Erwachsene Patienten mit endogenem CS	Kontinuierlich, 1 - 2 x täglich oral appliziert Minimaldosis^{a)}: 1 x täglich 1 mg = 1 mg Die Dosis kann auf Grundlage des individuellen Ansprechens und der Verträglichkeit im Therapieverlauf von der Anfangsdosis bis zur Höchstdosis gesteigert oder auf die minimal mögliche Dosis gesenkt werden. Höchstdosis: 2 x täglich 30 mg = 60 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
^{a)} Für Osilodrostat ist keine Mindestdosierung in der Fachinformation bestimmt. Es wird daher die unter Berücksichtigung der verfügbaren Dosisstärken minimal mögliche tägliche Dosierung von 1 mg für die untere Verbrauchsgrenze herangezogen.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osilodrostat	Erwachsene Patienten mit endogenem CS	365	Minimaldosis^{a)}: 1 mg (1 x täglich 1 Filmtablette oral à 1 mg Osilodrostat) Höchstdosis: 60 mg (2 x täglich 3 Filmtabletten oral à 10 mg Osilodrostat)	Minimaldosis^{a)}: 1 mg * 365 = 365 mg pro Jahr (entspricht 365 Filmtabletten à 1 mg) Höchstdosis: 60 mg * 365 = 21 900 mg pro Jahr (entspricht 2 190 Filmtabletten à 10 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
^{a)} Für Osilodrostat ist keine Mindestdosierung in der Fachinformation bestimmt. Es wird daher die unter Berücksichtigung der verfügbaren Dosisstärken minimal mögliche tägliche Dosierung von 1 mg für die untere Verbrauchsgrenze herangezogen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Dosierung und Verbrauch von Osilodrostat wurde der Fachinformation entnommen [1]. Für den Jahresverbrauch pro Patient wird die Anzahl der Behandlungstage mit

dem Verbrauch pro Tag multipliziert. Für Osilodrostat ist keine Mindestdosierung, sondern nur eine Anfangsdosis in der Fachinformation bestimmt. Gemäß Fachinformation ist „die Dosis von Osilodrostat 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 (siehe Abschnitt 4.4)“ [1]. Eine möglicherweise erforderliche Reduktion unter die Anfangsdosis ist ebenfalls möglich. Es wird daher die, unter Berücksichtigung der verfügbaren Dosisstärken, minimal mögliche tägliche Dosierung von 1 mg für die untere Verbrauchsgrenze herangezogen. Patienten asiatischer Abstammung erhalten darüber hinaus abweichend hiervon eine geringere Anfangsdosis von zweimal täglich 1 mg. Für Patienten asiatischer Abstammung ist die untere Verbrauchsgrenze identisch zu den übrigen Patienten, so dass dieser Umstand nicht gesondert berücksichtigt werden muss. Die Höchstdosis beträgt für alle Patienten 60 mg, verteilt auf 30 mg zweimal täglich und wird daher als obere Verbrauchsgrenze berücksichtigt. An dieser Stelle wird jedoch betont, dass die übliche Dosierungsspanne in den klinischen Studien am unteren Ende der möglichen Dosierungsspanne lag. In der Studie CLCI699C2301 lag zu Woche 26 die individuelle mediane Osilodrostat-Dosis aller Patienten vor Randomisierung bei 7,3 mg mit einer Spanne von 1 mg – 60 mg (vgl. Modul 4, Tabelle 4-17). Die Höchstdosis findet somit nicht regelhaft Verwendung, sondern ist Einzelfällen vorbehalten.

Osilodrostat ist in Filmtabletten mit drei Wirkstärken zu 1 mg, 5 mg und 10 mg verfügbar.

Die untere Grenze des Jahresverbrauchs pro Patient von 365 mg berechnet sich somit aus der Minimaldosierung von 1 mg multipliziert mit 365 Tagen. Dies entspricht unter Verwendung von Filmtabletten zu je 1 mg Wirkstärke 365 Filmtabletten pro Jahr. Osilodrostat ist für jede Wirkstärke in Packungen zu je 60 Filmtabletten verfügbar. Hieraus ergibt sich für die untere Grenze des Jahresverbrauchs ein Verbrauch von $6 \frac{1}{12}$ Packungen.

Die obere Grenze des Jahresverbrauchs pro Patient von 21 900 mg berechnet sich aus der Höchstdosis von 60 mg multipliziert mit 365 Tagen. Dies entspricht unter Verwendung von Filmtabletten zu je 10 mg Wirkstärke 2 190 Filmtabletten pro Jahr. Osilodrostat ist für jede Wirkstärke in Packungen zu je 60 Filmtabletten verfügbar. Hieraus ergibt sich für die obere Grenze des Jahresverbrauchs ein Verbrauch von 36,5 Packungen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme

der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Osilodrostat (Isturisa®) 19 % Mehrwertsteuer Isturisa® 1 mg 60 Filmtabletten PZN: 15566316 Isturisa® 5 mg 60 Filmtabletten PZN: 15566291 Isturisa® 10 mg 60 Filmtabletten PZN: 15566285	Isturisa® 1 mg: 1.962,12 € Isturisa® 5 mg: 7.677,56 € Isturisa® 10 mg: 8.058,75 €	Isturisa® 1 mg: 1.851,57 € [1,77 € ^{a)} ; 108,78 € ^{b)} Isturisa® 5 mg: 7.240,60 € [1,77 € ^{a)} ; 435,19 € ^{b)} Isturisa® 10 mg: 7.600,02 € [1,77 € ^{a)} ; 456,96 € ^{b)}
Osilodrostat (Isturisa®) 16 % Mehrwertsteuer Isturisa® 1 mg 60 Filmtabletten PZN: 15566316 Isturisa® 5 mg 60 Filmtabletten PZN: 15566291 Isturisa® 10 mg 60 Filmtabletten PZN: 15566285	Isturisa® 1 mg: 1.912,65 € Isturisa® 5 mg: 7.484,01 € Isturisa® 10 mg: 7.855,59 €	Isturisa® 1 mg: 1.802,10 € [1,77 € ^{a)} ; 108,78 € ^{b)} Isturisa® 5 mg: 7.047,05 € [1,77 € ^{a)} ; 435,19 € ^{b)} Isturisa® 10 mg: 7.396,86 € [1,77 € ^{a)} ; 456,96 € ^{b)}
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend		
^{a)} Apothekenabschlag je Fertigarzneimittel gemäß § 130 Absatz 1 SGB V. ^{b)} Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurden alle für Osilodrostat verfügbaren Packungsgrößen dargestellt und der Lauer-Taxe, Stand 15. Juli 2020, entnommen. Im Rahmen der Corona-Pandemie wurde für den Zeitraum Juli 2020 bis Ende 2020 eine temporäre Reduzierung der Mehrwertsteuer von 19 % auf 16 % durch das „Zweite Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise“ beschlossen. Im Folgenden werden die Kosten pro Packung und die zu berücksichtigenden gesetzlichen Abschläge und Rabatte daher für 19 % und 16 % Mehrwertsteuer aufgeführt:

19 % Mehrwertsteuer

Isturisa® (Osilodrostat), 1 mg Filmtabletten:

- Apothekenabgabepreis: 1.962,12 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Absatz 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V: 108,78 €

Daraus ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Kosten in Höhe von 1.851,57 € pro Packung für die GKV.

Isturisa® (Osilodrostat), 5 mg Filmtabletten:

- Apothekenabgabepreis: 7.677,56 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Absatz 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V: 435,19 €

Daraus ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Kosten in Höhe von 7.240,60 € pro Packung für die GKV.

Isturisa® (Osilodrostat), 10 mg Filmtabletten:

- Apothekenabgabepreis: 8.058,75 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Absatz 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V: 456,96 €

Daraus ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Kosten in Höhe von 7.600,02 € pro Packung für die GKV.

16 % Mehrwertsteuer

Isturisa® (Osilodrostat), 1 mg Filmtabletten:

- Apothekenabgabepreis: 1.912,65 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Absatz 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V: 108,78 €

Daraus ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Kosten in Höhe von 1.802,10 € pro Packung für die GKV.

Isturisa® (Osilodrostat), 5 mg Filmtabletten:

- Apothekenabgabepreis: 7.484,01 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Absatz 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V: 435,19 €

Daraus ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Kosten in Höhe von 7.047,05 € pro Packung für die GKV.

Isturisa® (Osilodrostat), 10 mg Filmtabletten:

- Apothekenabgabepreis: 7.855,59 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Absatz 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V: 456,96 €

Daraus ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte Kosten in Höhe von 7.396,86 € pro Packung für die GKV.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osilodrostat (Isturisa®)	Erwachsene Patienten mit endogenem CS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformation gibt an, dass vor Beginn der Behandlung mit Osilodrostat sowie in der ersten Woche nach Beginn der Therapie eine Elektrokardiographie (EKG) vorgenommen werden soll, sowie immer dann im Behandlungsverlauf, wenn dies klinisch indiziert ist [1]. Die in Abschnitt 13.3.2 des EBM aufgeführte endokrinologische Grundpauschalen, Gebührenordnungsposition (GOP) 13341 für versicherte zwischen dem 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr und GOP 13342 bei älteren Patienten, umfassen bereits die Leistung der elektrokardiographischen Untersuchung [2]. EKG-Untersuchungen sind vollumfänglich im Rahmen der Grundpauschale enthalten und somit nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung zu bewerten. Die regelmäßig erforderliche Kontrolle des Cortisolspiegels ist im Rahmen des üblichen Behandlungsaufwands bereits enthalten, da die Normalisierung des Cortisolspiegels, und somit auch die Kontrolle dessen, ein oberstes Behandlungsziel im Indikationsgebiet ist [3]. Alle übrigen Leistungen sind entweder nicht regelhaft zu erbringen oder als Routineuntersuchungen nicht separat aufzuführen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Osilodrostat (Isturisa®)	Erwachsene Patienten mit endogenem CS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			

Es ergeben sich keine zusätzlichen Kosten für die GKV.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osilodrostat (Isturisa®) 19 % Mehrwertsteuer	Erwachsene Patienten mit endogenem CS	11.263,72 € – 277.400,73 €	Nicht zutreffend (0 €)	Nicht zutreffend (0 €)	11.263,72 € – 277.400,73 €
Osilodrostat (Isturisa®) 16 % Mehrwertsteuer	Erwachsene Patienten mit endogenem CS	10.962,78 € – 269.985,39 €	Nicht zutreffend (0 €)	Nicht zutreffend (0 €)	10.962,78 € – 269.985,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend					

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV des zu bewertenden Arzneimittels ergeben sich aus den Angaben zur Behandlungsdauer aus Abschnitt 3.3.1, den Angaben zum Verbrauch und den daraus resultierenden Packungsverbräuchen wie unter Abschnitt 3.3.2 beschrieben und aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge und Rabatte aus Abschnitt 3.3.3 [4]. Die Kosten wurden, wie bereits in Abschnitt 3.3.3 erläutert, aufgrund der temporären Mehrwertsteuersenkung aufgrund der Corona-Pandemie für 19 % und 16 % Mehrwertsteuer separat ausgewiesen. Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aus oder Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) für die Anwendung von Osilodrostat an. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird, wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben, die Minimaldosierung als untere Verbrauchsspanne und die Höchstdosis als obere Verbrauchsspanne herangezogen. Dies entspricht einer Tagesdosis von 1 mg einmal täglich bis 30 mg zweimal täglich. Wie bereits in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, lag in der Studie CLC1699C2301 der mediane Tagesverbrauch pro Patient bei 7,3 mg. Die dargestellten oberen Jahrestherapiekosten stellen daher nur für wenige Patienten die tatsächlichen Kosten dar und ein Großteil der Patienten kann zu deutlich geringeren tatsächlichen Kosten für die GKV behandelt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation des Anwendungsgebietes A des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Es ist davon auszugehen, dass alle von der Zielpopulation umfassten Patienten potenziell mit Osilodrostat behandelt werden können. Aufgrund der regelhaft stattfindenden Erstlinienbehandlung mittels eines operativen Eingriffes, der mit einer hohen Remissionsrate verbunden ist, kommen primär Patienten zur Behandlung mit Osilodrostat in Betracht, bei denen eine Operation gescheitert ist, sie diese nicht wünschen oder für diese nicht geeignet sind. Eine konkrete Abschätzung des Versorgungsanteils ist jedoch nicht möglich. Im Folgenden werden einige Faktoren benannt, die sich auf die Versorgung mit Osilodrostat auswirken können.

Weitere Arzneimittel

Es sind mit Pasireotid, Metyrapon und Ketoconazol bereits drei Wirkstoffe zur Behandlung des endogenen CS zugelassen. Eine Auswirkung der Markteinführung von Osilodrostat auf die Versorgungsanteile ist multifaktoriell. Wie bereits unter Abschnitt 3.2.2 beschrieben, weist Osilodrostat jedoch mit Abstand die höchste Wirksamkeit der auf dem Markt verfügbaren Arzneimittel auf. Dieser Vorteil war so bedeutend groß, dass der *Orphan-Drug*-Status trotz der Verfügbarkeit weiterer Wirkstoffe bestätigt worden ist. Darüber hinaus ist das nicht beschränkte Anwendungsgebiet und das günstige Nebenwirkungsprofil zu betonen. Es ist somit davon auszugehen, dass Osilodrostat einen vergleichsweise hohen Anteil der Patienten in Deutschland erreichen wird. Der genaue Anteil kann jedoch nicht mit ausreichender Präzision abgeschätzt werden.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist Osilodrostat bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert. Dies umfasst:

- Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Mannitol (Ph.Eur.), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid

- Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum
- 1-mg-Tablette: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172)
- 5-mg-Tablette: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
- 10-mg-Tablette: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172)

Zum aktuellen Zeitpunkt können keine validen Aussagen dazu getroffen werden, auf wie viele Patienten diese Kontraindikationen zutreffen. Daher ist zurzeit keine Auswirkung auf den Versorgungsanteil abschätzbar.

Therapieabbrüche

Insgesamt wurden im gesamten Studienverlauf für alle nicht zu Placebo randomisierten Patienten bei ca. 17 % der Patienten unerwünschte Ereignisse während der Therapie mit Osilodrostat berichtet, die zum Therapieabbruch geführt hatten. Während der randomisierten Phase (SASR, *Safety Analysis Set Randomized*) wurden im Osilodrostat-Arm bei keinem der Patienten unerwünschte Ereignisse gemeldet, die zum Therapieabbruch geführt hatten, im Placebo-Arm waren es 2 Patienten (5,9 %). Es liegt somit eine niedrige Rate an Therapieabbrüchen vor und es kann davon ausgegangen werden, dass nur ein kleiner Teil der Patienten die Therapie mit Osilodrostat aufgrund unerwünschter Ereignisse abbricht.

Patientenpräferenzen

Aufgrund der multiplen, CS-bedingten Komorbiditäten der Patienten lässt sich der vorteilhafte Arzneimittelwechselwirkungsprofil von Osilodrostat aufführen, was zu einer verbesserten Auswahl der Ko-Medikation der Patienten führt. Hinzu kommt, dass Osilodrostat lediglich zweimal pro Tag und oral in Tablettenform eingenommen wird und folglich für die Patienten eine relevante Therapievereinfachung darstellt, welche wiederum die *Compliance* positiv beeinflussen kann und Osilodrostat demzufolge für den Patienten ein gegenüber anderen Wirkstoffen bevorzugtes Arzneimittel darstellen könnte.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Osilodrostat wird voraussichtlich überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich stattfinden, da es sich bei CS um eine chronische, überwiegend den ambulanten fachärztlichen Versorgungsbereich zuordenbare Erkrankung handelt. Es bestehen keine Unterschiede in der Therapiedurchführung, so dass keine Differenzierung notwendig erscheint.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein konkreter Versorgungsanteil kann, wie beschrieben, nur schwer geschätzt werden. Eine Änderung der Jahrestherapiekosten ergibt sich hieraus nicht.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Dosierung und Verbrauch von Osilodrostat wurden der Fachinformation entnommen. Die angegebenen Kosten für Osilodrostat zu Lasten der GKV basieren auf eigenen Berechnungen gemäß der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte und Abgaben der Lauer-Taxe, Stand 15. Juli 2020. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen (Stand: 3. Quartal 2020).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Recordati Rare Diseases 2020. Fachinformation zu Isturisa 1 mg/5 mg/10 mg Tabletten - Stand: April 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2020.
3. Nieman L. K., Biller B. M., Findling J. W. & et al. 2015. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 2807-31.

4. Recordati Rare Diseases 2020. Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten gemäß G-BA-Anforderung

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind der Fachinformation zu Isturisa® entnommen [1].

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 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 (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.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Es liegen keine Hinweise vor, dass bei Patienten ab 65 Jahren eine Dosisanpassung erforderlich ist. Zur Anwendung von Osilodrostat bei dieser Patientengruppe liegen jedoch nur begrenzte Daten vor, weshalb Isturisa in dieser Altersgruppe mit Vorsicht angewendet werden sollte.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Konzentration des freien Cortisols im Harn (*urinary free cortisol*, UFC) ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung aufgrund der herabgesetzten UFC-Ausscheidung mit Vorsicht zu bewerten. Alternative Methoden zur Kontrolle des Cortisolspiegels sind bei dieser Patientengruppe in Betracht zu ziehen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt die empfohlene Dosierung zu Beginn der Behandlung 1 mg zweimal täglich. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Dosierung zu Beginn der Behandlung 1 mg einmal täglich am Abend, wobei diese initial auf 1 mg zweimal täglich aufdosiert werden sollte (siehe Abschnitt 5.2).

Zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor. Während der Dositration kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine häufigere Kontrolle der Nebennierenfunktion erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isturisa bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Isturisa kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypokortisolismus

Die Hemmung der Cortisolsynthese 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 angewendeter 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).

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 Dosisreduktion 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 Dosisreduzierung 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).

4.5 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).

Klinische Studien

In einer Studie an gesunden Probanden (n = 20) erwies sich Osilodrostat nach Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Osilodrostat und einem Mix von Testsubstanzen als ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4/5, als ein schwacher bis mäßig starker Inhibitor von CYP2C19 und ein mäßig starker Inhibitor von CYP1A2.

- CYP2D6 – geometrisches Mittelwertsverhältnis der AUC von 1,5 für Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) bei Gabe zusammen mit Osilodrostat im Vergleich zur alleinigen Gabe.
- CYP3A4 – geometrisches Mittelwertsverhältnis der AUC von 1,5 für Midazolam (CYP3A4- Substrat) bei Gabe zusammen mit Osilodrostat im Vergleich zur alleinigen Gabe.
- CYP2C19 – geometrisches Mittelwertsverhältnis der AUC von 1,9 für Omeprazol (CYP2C19-Substrat) bei Gabe zusammen mit Osilodrostat im Vergleich zur alleinigen Gabe. *In vitro* wurde jedoch ein Signal einer zeitabhängigen Inhibierung beobachtet, daher ist die Auswirkung nach wiederholter Gabe unklar. Vorsicht ist geboten, wenn Osilodrostat gemeinsam mit sensitiven CYP2C19-Substraten mit enger therapeutischer Breite gegeben wird.
- CYP1A2 – geometrisches Mittelwertsverhältnis der AUC von 2,5 für Coffein (CYP1A2-Substrat) bei Gabe zusammen mit Osilodrostat im Vergleich zur alleinigen Gabe. *In vitro* wurde jedoch ein Signal für eine CYP1A2-Induktion beobachtet, daher ist die Auswirkung nach wiederholter Gabe unklar. Vorsicht ist geboten, wenn Osilodrostat gemeinsam mit sensitiven CYP1A2-Substraten mit enger therapeutischer Breite wie Theophyllin oder Tizanidin gegeben wird.

In einer Studie mit gesunden Probandinnen (n = 24) hatte Osilodrostat (30 mg zweimal täglich über 7 Tage vor der gleichzeitigen Gabe eines oralen Kombinations-Kontrazeptivums, das 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel enthielt und für weitere 5 Tage gegeben wurde) keine klinisch relevante Wirkung auf die AUC und C_{max} von Ethinylestradiol (mittlere geometrische Verhältnisse: 1,03 beziehungsweise 0,88) und auf die AUC auf Levonorgestrel (mittleres geometrisches Verhältnis: 1,02). Die C_{max} von Levonorgestrel lag leicht außerhalb des Akzeptanzbereichs für eine Bioäquivalenz (mittleres geometrisches Verhältnis: 0,86; 90 %-Konfidenzintervall: 0,737 – 1,00). Die Effekte einer längeren Induktionsphase und Wechselwirkungen mit anderen hormonellen Kontrazeptiva wurden nicht untersucht (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6).

In-vitro-Daten

In-vitro-Daten zu Osilodrostat und seinem Hauptmetaboliten M34.5 deuten auf ein Potenzial sowohl für eine Inhibition als auch für eine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4/5, einem Potenzial für eine zeitabhängige Inhibition (TDI) von CYP2C19 sowie ein inhibitorisches Potenzial auf CYP2E1 und UGT1A1 hin. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Osilodrostat eine Wirkung auf die Exposition sensitiver Substrate dieser Enzyme hat.

In-vitro-Daten zu Osilodrostat und seinem Hauptmetaboliten M34.5 weisen auf ein inhibitorisches Potenzial auf OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 und MATE1 hin. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Osilodrostat die Exposition sensitiver Substrate dieser Transporter beeinflussen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund von präklinischen Daten besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Osilodrostat während der Schwangerschaft den Fetus schädigen kann. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens eine Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Anwendung anderer hormonaler Kontrazeptiva als die orale Kombination von Ethinylestradiol und Levonorgestrel wird eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Osilodrostat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Isturisa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Osilodrostat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Isturisa und für mindestens eine Woche nach der Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen zur Wirkung von Osilodrostat auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien an Ratten haben Auswirkungen auf den Menstruationszyklus und eine herabgesetzte weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Isturisa kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Schwindel und Ermüdung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8), und anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex IIb des EPAR finden sich folgende Angaben zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ [2]:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem EPAR entnommen [3].

Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Osilodrostat

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige, identifizierte Risiken		
Hypercortisolismus	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.4, 4.8 und 4.9 der Fachinformation sowie der Packungsbeilage Abschnitt 2 bereitgestellt.	Keine
QT-Verlängerung	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.4, 4.8 und 4.9 der Fachinformation sowie der Packungsbeilage Abschnitt 2 bereitgestellt.	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Reproduktive Toxizität/Embryofetale Entwicklung	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Fachinformation sowie der Packungsbeilage Abschnitt 2 bereitgestellt	Keine
Fehlende Informationen		
Schwangere und stillende Frauen	Die Informationen werden im Abschnitt 4.6 der Fachinformation sowie der Packungsbeilage Abschnitt 2 bereitgestellt.	Keine
Langzeit-Sicherheit (einschließlich Hypocortisolismus, CV-Sicherheit und QT-Verlängerung, Hormone der HPA-Achse einschließlich ACTH-Erhöhung, und klinische Folgen von erhöhten Sexualhormonen)	Keine	Keine
Anwendung bei Nicht-Cushing-Erkrankungen Cushing-Syndrom-Patienten einschließlich Langzeitwirkungen	Keine	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Isturisa® benannten hinausgehen, bekannt [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation, Anhang IIb des EPARs und der EPAR selbst herangezogen [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Recordati Rare Diseases 2020. Fachinformation zu Isturisa 1 mg/5 mg/10 mg Tabletten - Stand: April 2020.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020. Isturisa: EPAR Anhang IIb - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch.
3. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment report - Isturisa

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-15 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Kontrolle des Cortisolspiegels	Der Cortisolspiegel ist regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.2), da Hypokortisolismus-bedingte Ereignisse zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten können. Seite 4, Abschnitt 4.4	Ja
2.	Überwachung auf Hypotonie	Symptomatische Patienten sind auf Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und/oder Hypoglykämie zu überwachen. Seite 4, Abschnitt 4.4	Ja
3.	Überwachung auf Hyponatriämie		
4.	Überwachung auf Hyperkaliämie		
5.	Überwachung auf Hypoglykämie		
6.	Elektrokardiogramm (EKG)	Vor Beginn der Behandlung mit Isturisa, innerhalb einer Woche nach Beginn der Behandlung und danach	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		je nach klinischer Indikation ist ein EKG durchzuführen. Seite 5, Abschnitt 4.4	
7.	Korrektur von Hypokaliämie	Jegliche Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie ist vor der Anwendung von Isturisa zu korrigieren, und die Elektrolytkonzentrationen sind während der Therapie regelmäßig zu kontrollieren. Seite 5, Abschnitt 4.4	Ja
8.	Korrektur von Hypokalzämie		Ja
9.	Korrektur von Hypomagnesiämie		Ja
10.	Kontrolle der Elektrolytkonzentrationen	Jegliche Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie ist vor der Anwendung von Isturisa zu korrigieren, und die Elektrolytkonzentrationen sind während der Therapie regelmäßig zu kontrollieren. Seite 5, Abschnitt 4.4	Ja
11.	Bestimmung des Schwangerschaftsstatus	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). Seite 5, Abschnitt 4.4	Ja
12.	Corticosteroid-Ersatztherapie	Bei Verdacht auf eine Überdosierung ist die Behandlung mit Isturisa zu unterbrechen, der Cortisolspiegel zu überprüfen und bei Bedarf eine Corticosteroid-Ersatztherapie einzuleiten. Seite 9, Abschnitt 4.9	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

April 2020 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-15 bei.

Alle zwingend erforderlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

3. Quartal 2020 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Recordati Rare Diseases 2020. Fachinformation zu Isturisa 1 mg/5 mg/10 mg Tabletten - Stand: April 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2020.