



IQWiG-Berichte – Nr. 979

**Osilodrostat
(endogenes Cushing-
Syndrom) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-14
Version: 1.0
Stand: 08.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Osilodrostat (endogenes Cushing-Syndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.07.2020

Interne Auftragsnummer

G20-14

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochen G. Schneider

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christiane Balg
- Charlotte Hecker
- Judith Kratel
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Osilodrostat, Cushing-Syndrom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Osilodrostat, Cushing Syndrome, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotrop Hormone (adrenokortikotropes Hormon)
CS	Cushing-Syndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

1 Hintergrund

Osilodrostat ist ein Arzneimittel zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms (CS). Osilodrostat ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das endogene CS nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit endogenem CS [2].

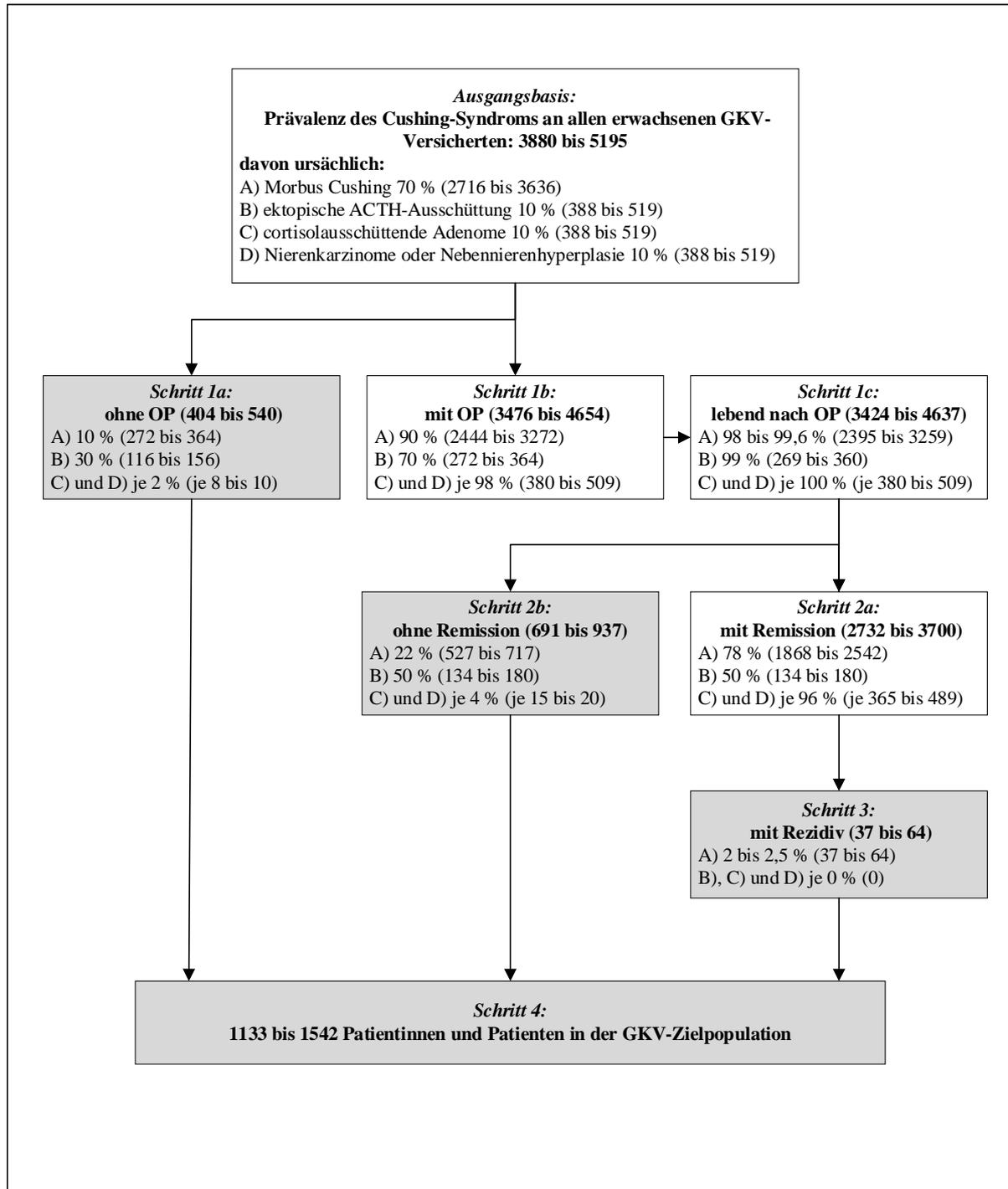
Der pU führt aus, dass das Anwendungsgebiet laut Fachinformation zwar keine Einschränkung bezüglich einer Vorbehandlung vornimmt, Leitlinien jedoch als Erstlinientherapie eine chirurgische Entfernung eines dem CS zugrundeliegenden Tumors empfehlen. Er grenzt die Zielpopulation daher auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit endogenem CS ein, „für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt“ (siehe Modul 3 A S. 14).

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU operationalisiert die Zielpopulation bei der Herleitung in Patientinnen und Patienten,

- die für eine operative Entfernung des dem CS zugrunde liegenden Tumors nicht geeignet sind oder die einem solchen Eingriff nicht zustimmen (siehe Schritt 1 unten)
oder
- bei denen eine Operation nicht erfolgreich war (siehe Schritte 2 und 3 unten).

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern mit rundungsbedingten Abweichungen

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ermittlung der Ausgangsbasis

Zunächst schätzt der pU die Prävalenz des endogenen CS in der GKV. Dazu entnimmt er die Angaben aus 2 verschiedenen Quellen [3,4] und bildet eine Spanne:

- 1) Basierend auf einer weltweiten Erfassung von Fällen über unterschiedliche Datenquellen des Orphanet beziffert der pU die Prävalenz des CS mit 5,9/100 000 Personen [3]. Dieser Angabe unterliegen keine spezifischen Quellen. Die Datensammlung beruht laut Orphanet generell auf einer Vielzahl verschiedener Quellen wie z. B. nationale und internationale Gesundheitsinstitute sowie einer medizinbibliografischen Datenbank.
- 2) Die Autoren der Publikation von Bolland et al. (2011) berichten von einer retrospektiven Analyse von Patientinnen und Patienten mit CS zwischen 1960 und 2005 in Neuseeland [4]. Dort wurden in diesem Zeitraum eine Anzahl von 253 Patientinnen und Patienten mit CS in 4 endokrinologischen Zentren identifiziert. Die Prävalenz des CS in Neuseeland wurde unter Bezugnahme auf diese Daten auf 7,9/1 000 000 (7,9/100 000) Personen geschätzt.

Diese Prävalenzangaben (5,9 und 7,9 pro 100 000 Personen) überträgt der pU auf die Anzahl von 73 052 555 gesetzlich Versicherten, entnommen aus den Ergebnissen der GKV-Statistik des Jahres 2019 [5]. Unter der zusätzlichen Annahme, dass 90 % der Erkrankungsfälle mit CS auf Erwachsene entfällt [6], schätzt der pU die Anzahl auf 3880 bis 5195 prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit endogenem CS in der GKV (Ausgangsbasis).

Als Vorbereitung für die nächsten Herleitungsschritte unterteilt der pU die Zahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit endogenem CS in Patientenpopulationen mit verschiedenen ursächlichen Erkrankungen [7-9]. Die angegebenen Anteilswerte stellen dabei jeweils die vom pU veranschlagte relative Häufigkeitsverteilung der Prävalenz dar:

- A) Morbus Cushing 70 %
- B) ektopische Adrenokortikotropes-Hormon(ACTH)-Ausschüttung 10 %
- C) cortisolausschüttende Adenome 10 %
- D) Nierenkarzinome oder Nebennierenhyperplasie 10 %

Anschließend ermittelt der pU in den nachfolgenden Schritten 1 bis 3 die verschiedenen Gruppen der Zielpopulation und führt sie in Schritt 4 zusammen:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit oder ohne Operation

Die Anteile der Patientinnen und Patienten, die sich aufgrund einer fehlenden Eignung oder Zustimmung nicht einem chirurgischen Eingriff unterziehen, werden für die jeweilige zugrunde liegende Erkrankung des endogenen CS basierend auf Expertenmeinungen geschätzt A): 10 %, B): 30 %, C) und D): je 2 %. In der Summe resultiert eine Anzahl von 404 bis 540 Patientinnen und Patienten mit endogenem CS, die aufgrund eines nicht erfolgten operativen Eingriffs für die Zielpopulation infrage kommen (Schritt 1a).

Für die nächsten Berechnungsschritte ermittelt der pU zunächst im Umkehrschluss insgesamt eine Anzahl von 3476 bis 4654 Patientinnen und Patienten mit einem chirurgischen Eingriff (Schritt 1b).

Auf Basis der Publikation von Bademci et al. (2006) [10] schätzt der pU einen Anteil von 0,4 bis 2 % der im Rahmen einer 1. Operation verstorbenen erwachsenen Patientinnen und Patienten für A) Morbus Cushing. Für die entsprechenden Anteile der übrigen Erkrankungen in Höhe von 1 % für B) sowie je 0 % für C) und D) zieht der pU erneut Expertenmeinungen heran. Durch Abzug der Verstorbenen ergeben sich in der Summe eine Anzahl von 3424 bis 4637 lebende Patientinnen und Patienten nach einem 1. chirurgischen Eingriff (Schritt 1c).

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit oder ohne Remission nach einer Operation

Der Übersichtsarbeit von Pivonello et al. (2015) [11] entnimmt der pU für A) Morbus Cushing einen Anteilswert von 78 % der Patientinnen und Patienten, die sich unmittelbar nach einer 1. Operation in Remission befinden. Es wurden 74 zwischen 1976 und 2014 veröffentlichte Studien mit Daten von insgesamt 6869 Patientinnen und Patienten mit Morbus Cushing ausgewertet. Laut pU ergeben sich nach Expertenmeinungen entsprechende Anteilswerte für die übrigen Erkrankungen von 50 % für B) sowie je 96 % für C) und D). Dies entspricht insgesamt einer Anzahl von 2732 bis 3700 Patientinnen und Patienten, die sich unmittelbar nach einer 1. Operation in Remission befinden (Schritt 2a).

Im Umkehrschluss errechnet der pU eine Anzahl von 691 bis 937 Patientinnen und Patienten mit endogenem CS, die aufgrund einer erfolglosen 1. Operation für die Zielpopulation infrage kommen (Schritt 2b).

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer Remission

Der pU zieht die Publikationen von Tritos et al. (2011) [8] und Tritos et al. (2019) [12] heran und leitet daraus für A) Morbus Cushing einen jährlichen Anteil für ein Rezidiv nach einem zunächst erfolgreichen Eingriff von 2 bis 2,5 % ab. Auf Basis von Expertenmeinungen werden die jährlichen Anteile für ein Rezidiv der übrigen Erkrankungen auf jeweils 0 % geschätzt. Durch Übertragung dieser Anteile auf die Patientengruppen aus Schritt 2a ergeben sich somit eine Anzahl von 37 bis 64 Patientinnen und Patienten mit endogenem CS, die nach einer Operation aufgrund eines Rezidivs für die Zielpopulation infrage kommen (Schritt 3).

Schritt 4) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Durch Addition der relevanten Patientenpopulationen (siehe Schritte 1a, 2b und 3) ergeben sich laut pU insgesamt eine Anzahl von 1133 bis 1542 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Zur Definition der Zielpopulation: Der pU nimmt abweichend von dem Anwendungsgebiet der Fachinformation eine zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation vor. Folglich schließt er bei der Herleitung alle Patientinnen und Patienten mit endogenem CS, einer erfolgreichen

1. Operation und einer sich anschließenden Remission ohne Rezidiv aus. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Für die nachfolgende Bewertung wird davon ausgegangen, dass ein chirurgischer Eingriff zur Entfernung des zugrunde liegenden Tumors als Erstlinientherapie [13] auch zukünftig die bevorzugte Option darstellt.

Die Herleitungsschritte des pU sind grundsätzlich rechnerisch nachvollziehbar. Der pU erläutert selbst, dass die Datenlage zur Herleitung der Zielpopulation unzureichend ist. Folgende Aspekte sind dabei besonders herauszustellen:

Zur Ausgangsbasis: Es bleibt bei der Prävalenzangabe zum CS aus der Publikation des Orphanet unklar, welche ursächlich zugrunde liegenden Erkrankungen miteinbezogen wurden. Die Ausführungen auf der Website von Orphanet deuten darauf hin, dass in dieser Angabe auch Erkrankungen des exogenen CS miteingefasst sind [14]. Das Anwendungsgebiet von Osilodrostat umfasst jedoch ausschließlich das endogene CS [2]. Zudem ist von einer mangelnden Übertragbarkeit der herangezogenen Daten auf Deutschland, insbesondere bei den landesspezifischen Daten aus Neuseeland, auszugehen.

Um die Prävalenzangaben des pU einzuordnen, erfolgt ein Abgleich mit den Angaben aus dem Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) aus dem Jahr 2015 [15]. Der Bericht stellt seltene Erkrankungen von Erwachsenen und Kindern auf Basis ambulanter Abrechnungsdaten der Jahre 2008 bis 2011 basierend auf Angabe zu einer gesicherten Diagnose über mindestens 2 Quartale des jeweiligen Auswertungsjahres dar. Ausgewertet wurde auch der Code E24.0 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) mit der Diagnose Morbus Cushing mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 3,4 pro 100 000 Personen für die Jahre 2008 bis 2011. Unter der Annahme des pU, dass das Morbus Cushing 70 % aller zugrunde liegenden Erkrankungen des endogenen CS darstellt, ergibt sich hochgerechnet eine Prävalenz von ca. 4,9 pro 100 000 Personen für das endogene CS. Der pU setzt hingegen für die aktuelle Prävalenz eine Spanne in Höhe von 5,9 und 7,9 pro 100 000 Personen an. Der herangezogene Anteilswert von 70 % beruht zwar nicht auf einer epidemiologischen Datenerhebung, kann aber aufgrund der übereinstimmenden Angaben in der Literatur als Annäherung angesehen werden [7-9].

Insgesamt kann insbesondere für die vom pU angegebene Obergrenze zur Prävalenz (7,9 pro 100 000 Personen) von einer Überschätzung ausgegangen werden.

Zu Schritt 1): Sämtliche Anteilswerte in Schritt 1 sowie in den nachfolgenden Schritten 2 bis 3 für die Patientenpopulationen B) bis D) beruhen ausnahmslos auf Expertenmeinungen. Die Anzahl und Auswahl der Expertinnen und Experten sowie die Methodik der Datenerhebung werden nicht beschrieben. Die entsprechenden Anteilswerte sind daher mit Unsicherheit versehen.

Zudem ist der Abzug der Verstorbenen (Schritt 1c) bei einer zugrunde gelegten Prävalenz nicht erforderlich, da sich diese per definitionem auf (über)lebende Patientinnen und Patienten bezieht. Der Einfluss des Abzugs auf die Anzahl der Zielpopulation ist jedoch gering.

Zu Schritt 2): Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Remission bei Morbus Cushing wird ein Median und arithmetischer Mittelwert von ca. 78 % zugrunde gelegt. In der Publikation ist eine Spannweite von 25 bis 100 % zu diesem Anteilswert [11] angegeben. Daraus resultiert Unsicherheit, die nicht adressiert ist.

Durch die vorgenommene Einschränkung der Zielpopulation wäre in der Konsequenz ein weiterer Ausschluss derjenigen Patientinnen und Patienten zumindest zu diskutieren, die sich nach einem erfolglosen 1. Eingriff einer 2. Operation unterziehen und damit letztlich doch zu einer Remission gelangen könnten. Dies trifft ebenfalls auf Patientinnen und Patienten zu, die eine Strahlentherapie als alternative Therapieoption erhalten können. Es könnte eine Überschätzung vorliegen.

Zu Schritt 3): Der pU ermittelt einen jährlichen Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv und überträgt diesen auf die prävalente Patientenpopulation mit Remission (Schritt 2a). Diese Population enthält jedoch auch Patientinnen und Patienten, die länger als 1 Jahr im Zustand der Remission verbleiben. Die Übertragung eines Anteils, der auf einem jährlichen Zeitbezug basiert, ist somit unzureichend. Aus der vom pU herangezogenen Quelle ergeben sich beispielsweise Anteile der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv von bis zu 26 % innerhalb von 10 Jahren nach einer Operation [8]. Insgesamt ist für diesen Schritt von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen.

Zusammenfassung der Bewertung

Es ergeben sich bei der Herleitung der Zielpopulation sowohl Überschätzungen insbesondere zur Prävalenz des endogenen CS als Ausgangsbasis als auch Unterschätzungen durch den Anteil für ein Rezidiv in Herleitungsschritt 3. Zusätzlich ergeben sich Unsicherheiten durch Anteilsschätzungen, die nicht auf epidemiologischen Daten basieren. Insgesamt kann jedoch von einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten bei der Obergrenze der Zielpopulation ausgegangen werden, da die Überschätzung zur Prävalenz ein größeres Ausmaß hat. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit endogenem CS, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt, wird eher im unteren Bereich der seitens des pU genannten Spanne erwartet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erläutert, dass eine Prognose der in den folgenden Jahren erwarteten Fälle aufgrund fehlender belastbarer Daten nicht möglich sei. Er gehe von einer gleichbleibenden Prävalenz bei möglicherweise leicht steigender Inzidenz aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht – in Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] – von einer kontinuierlichen Therapie für Osilodrostat aus.

3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation ist eine Anfangsdosis von 2-mal täglich 2 mg Osilodrostat anzusetzen [2]. Außerdem empfiehlt die Fachinformation Folgendes:

- Die Dosis kann auf Grundlage des individuellen Ansprechens und der individuellen Verträglichkeit allmählich gesteigert werden.
- Die empfohlene Höchstdosis beträgt 30 mg 2-mal täglich.

Der pU legt für die Kostenberechnung einen minimalen Verbrauch von 1-mal täglich 1 mg und einen maximalen Verbrauch von 2-mal täglich 30 mg zugrunde. Er begründet den minimalen Verbrauch damit, dass für Osilodrostat keine Mindestdosierung in der Fachinformation bestimmt sei. Daher werde unter Berücksichtigung der verfügbaren Dosisstärken eine minimal mögliche tägliche Dosierung von 1 mg für die untere Verbrauchsgrenze und 60 mg als obere Grenze herangezogen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Osilodrostat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2020, der erstmaligen Listung, wieder. Diese Kosten beinhalten einen Mehrwertsteuersatz von 16 %, der seit dem 01.07.2020 befristet bis zum 31.12.2020 gilt [16]. Auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe vom 15.07.2020 weist der pU zusätzlich die Kosten mit einem Mehrwertsteuersatz von 19 % aus.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Osilodrostat Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 10 962,78 bis 269 985,39 € inkl. 16 % Mehrwertsteuer sowie 11 263,72 bis 277 400,73 € inkl. 19 % Mehrwertsteuer. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind bei den zugrunde gelegten Dosierungen plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass keine konkrete Abschätzung des Versorgungsanteils möglich sei. Weitere Arzneimittel mit einer Zulassung in dem betrachteten Anwendungsgebiet, Therapieabbrüche sowie Patientenpräferenzen könnten sich unter anderem auf die Versorgung mit Osilodrostat auswirken.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Osilodrostat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom	1133 bis 1542	Der pU grenzt die Zielpopulation auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit endogenem CS ein, für die eine medikamentöse Behandlung die optimierte Behandlungsentscheidung darstellt. Aufgrund der überschätzten Prävalenz wird die Anzahl dieser Patientengruppe eher im unteren Bereich der Spanne erwartet.

a. Angabe des pU
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Osilodrostat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom	11 263,72 bis 277 400,73 ^b	Die Angaben sind bei den zugrunde gelegten Dosierungen plausibel.

a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.
 b: Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 %.
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Recordati Rare Diseases. Isturisa 1 mg/5 mg/10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 17.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Orphanet. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben; Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste). 2020.
4. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75(4): 436-442.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2019. 2020.
6. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386(9996): 913-927.
7. Newell-Price J, Bertagna X, Grossmann AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367(9522): 1605-1617.
8. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(5): 279-289.
9. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol* 2002; 1(2): 79-94.
10. Bademci G. Pitfalls in the management of Cushing's disease. *J Clin Neurosci* 2007; 14(5): 401-408; discussion 409.
11. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev* 2015; 36(4): 385-486.
12. Tritos NA, Biller BMK. Current management of Cushing's disease. *J Intern Med* 2019; 286(5): 526-541.
13. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8): 2807-2831.
14. Orphanet. Cushing-Syndrom [online]. 09.2012 [Zugriff: 14.08.2020]. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=553.

15. Schulz M, Wandrey M, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbau J. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011 [online]. 25.11.2015 [Zugriff: 25.08.2020]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/63/VA-63-2015-Seltene%20Erkrankungen-Bericht-V3.pdf.

16. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schneider, Jochen G.	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?