



(21210) ISTURISA, Recordati AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2022

1 Zulassung Swissmedic

ISTURISA wurde von Swissmedic per 12. Oktober 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„ISTURISA ist zur Behandlung von Morbus Cushing und anderen Ursachen eines endogenen Hypercortisolismus (z. B. Nebennierenrinden Adenom, bilaterale NNR-Hyperplasie, ektope ACTH-Sekretion) bei Erwachsenen angezeigt, sofern eine Indikation für eine medikamentöse Therapie besteht.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus¹

Osilodrostat ist ein Hemmer der 11 β -Hydroxylase (CYP11B1), welche den letzten Schritt der Cortisolbiosynthese in der Nebennierenrinde katalysiert. Es hemmt dadurch die Cortisolsynthese.

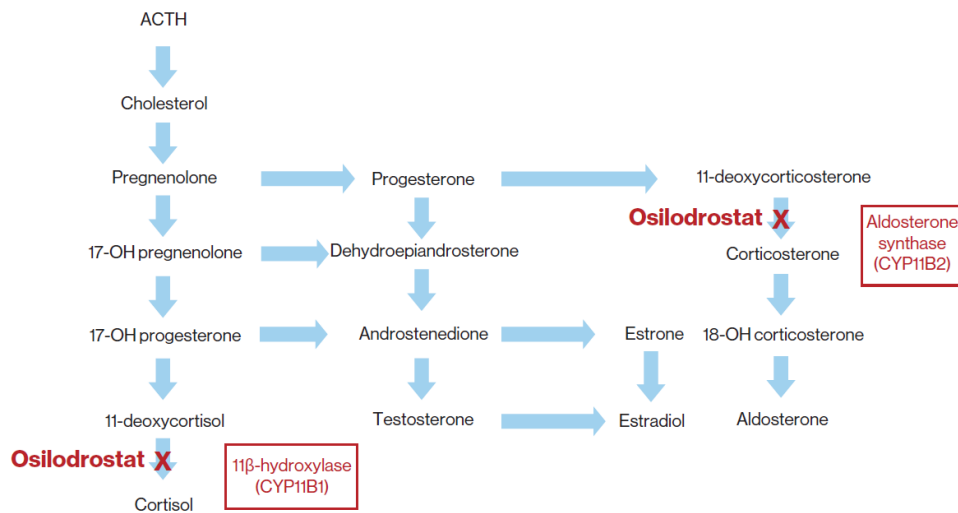


Abbildung 1: Cortisol Synthese [Savage M. et al, 2019]

¹ Savage M. et al., Rationale and Methods for a Phase II Trial Evaluating Osilodrostat in Pediatric Patients with Cushing's Disease

Krankheitsbild^{2,3}

Dem Morbus Cushing liegt ein Tumor der ACTH-produzierenden Zellen der Hypophyse zugrunde, die mit einer vermehrten ACTH-Produktion einhergeht und daher zu erhöhten Cortisonspiegeln führt. Die weiteren ebenfalls in der Indikation genannten Erkrankungen (z. B. Nebennierenrinden Adenom, bilaterale NNR-Hyperplasie, ektope ACTH-Sekretion) führen zu einer erhöhten Glucocortisonproduktion und ebenfalls einem erhöhten Cortison-Spiegel.

Standard of Care^{2,3}

Als primäre Therapie des Morbus Cushing kommt die operative Entfernung des Tumors in Frage (transphenoidale Chirurgie TSS). Falls diese nicht erfolgreich sein sollte, kann eine Strahlentherapie in Betracht gezogen werden.

In der Schweiz sind Signifor (Pasitretoide) und Metopiron (Metyrapon) zugelassen für die Behandlung des Morbus Cushing und werden wie folgt vergütet:

Tabelle 1: Auflistung der aktuell in der Schweiz zur Verfügung stehenden Medikamente für die Behandlung des Morbus Cushing [Stand Januar 2022]

	Indikation gem. Fachinformation	Limitierung SL
Signifor	Zur Behandlung von Patienten mit Morbus Cushing, wenn alle nicht medikamentösen Therapiealternativen gemäss geltenden Standards ausgeschöpft sind.	Zur Behandlung von Patienten mit Morbus Cushing, wenn alle nicht medikamentösen Therapien gemäss geltenden Standards ausgeschöpft sind. Die Vergütung nach 6 Monaten Therapie erfolgt nur nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach Beurteilung des Vertrauensarztes aufgrund einer klinisch relevanten Reduktion des freien Cortisols im Urin und einer Verbesserung der Symptomkontrolle mit klinisch relevanter Abnahme des Blutdrucks, des Gesamtcholesterols oder des Body Mass Index. Die maximal zu vergütende Dosierung beträgt 1.8 mg pro Tag.
Metopiron	Metopiron dient diagnostisch zur Prüfung der Funktion der Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse und kann auch therapeutisch eingesetzt werden. Diagnose eines latenten ACTH-Mangels, bei bekannter Hypophysenfunktionsstörung oder Verdacht auf Hypophysentumor sowie vor und nach chirurgischen Eingriffen im Hypophysenbereich; während oder nach einer Glucocorticoid-Therapie zur Beurteilung der ACTH-Suppression. Die Voraussetzung für die Verwertbarkeit des Metopiron-Tests ist hier eine auf ACTH normal ansprechende NNR, d.h. Morgencortisol- und/oder Cortisol-Werte nach Synacthen®-Test innerhalb oder zumindest an der Grenze der Norm. Differentialdiagnose von NNR-Überfunktionszuständen bei Cushing-Syndrom Bei Cushing-Syndrom mit ektopischer ACTH-Produktion ist die Zuverlässigkeit des Metyrapon-Tests jedoch nicht nachgewiesen. Metopiron kann bei Zuständen, welche mit einer Überproduktion von Gluko- und Mineralokortikoiden verbunden sind, als Zusatztherapie eingesetzt werden und zwar besonders dann, wenn eine kausale Therapie nicht möglich ist. Cushing-Syndrom, besonders im Zusammenhang mit Nebennierentumoren. Hyperaldosteronismus.	Zur Behandlung des Cushing-Syndroms bei nicht diagnostizierbarer Ursache des Hypercortisolismus, bei transitorisch oder persistierend inoperablen Patienten oder in Kombination mit einer Strahlentherapie.

Signifor LAR ist für diese Indikation zugelassen, wird jedoch nicht vergütet.

In Deutschland steht neben Pasitretoide, Metyrapon und Osilodrostat auch Ketoconazol in dieser Indikation zur Verfügung, in den USA neben Osilodrostat Pasitretoide auch Mifepriston.

² Nieman L. et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug; 100(8):2807-2831. doi: [10.1210/clinem.2015-1818](https://doi.org/10.1210/clinem.2015-1818)

³ Fleseriu M. et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 December; 9(12): 847-875. doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7.

Tabelle 2: Abkürzungen

mUFC	mittleres freies Cortisol im Urin (basierend auf dem Mittelwert aus drei 24-Stunden-Sammelurin-Proben)
ULN	Obergrenze des Normwerts (ULN=138 nmol/24h)
LLN	Untere Grenze des Normwerts (LLN=11 nmol/24h)

Studie 1

Pivonello R et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. Lancet diabetes Endocrinol 2020 Sep;8(9):748-761

Bei LINC 3 handelt es sich um eine prospektive multizenter-open-label Phase III-Studie mit insgesamt 4 Phasen mit einer doppelblind randomisierten Entzugsphase:

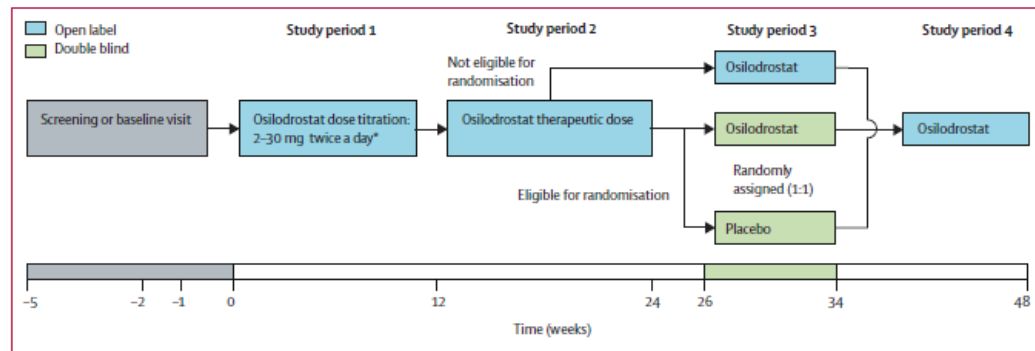


Abbildung 2: Studiendesign LINC 3 [Pivonello R. et al., 2020]

Insgesamt 137 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit einem bestätigten oder wiederkehrenden Cushing Syndrom nach Hypophysen-Operation oder –Bestrahlung oder beidem
- Patienten die weder eine Operation noch Bestrahlung hatten oder Ablehnung der Operation oder keine Kandidaten für eine Operation waren
- Bestätigtes Cushing Syndrom mit einem Mittelwert von 2 von 3 Messungen des 24h UFC-Konzentrationen > 1.5 mal ULN (138 nmol/24h oder 50mcg/24h) und morgendlichem Plasma-ACTH über dem LLN (1.6pmol/l (Männer) und 1.1 pmol/l (Frauen)).
- Hinweis auf hypophysären Ursprung des überschüssigen ACTH aufgrund folgender Kriterien: Hypophysentumor mit Durchmesser > 6mm im MRI; zentral-peripherer bilateraler Sinus petrosus inferior-Probenabmegradiant von mehr als 2 vor der Stimulation oder mehr als 3 nach der Stimulation entweder mit Corticotrophin-Releasing-Hormon oder Desmopressinacetat; Histopathologische und immunhistochemische Bestätigung eines ACTH-produzierenden Hypophysentumors bei Patienten mit vorgängiger Hypophysen-Operation
- Patienten mit anderen medizinischer Therapien nach Auswaschphase:
1 Woche für Steroidogenese-Hemmer (z. B. Ketoconazol und Metyrapon)
4 Wochen für Dopamin-Agonisten (z. B. Cabergolin) oder Peroxisomeproliferator-aktivierte Rezeptor-γ-Agonisten (z. B. Rosiglitazon, Pioglitazon);
4 Wochen für Mifepriston;
1 Woche für kurz wirkendes Pasireotid; 8 Wochen für lang wirkendes Pasireotid;
6 Monate für Mitotan, gefolgt von einer erneuten Untersuchung, falls erforderlich.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten: stereotaktische Radiochirurgie in den letzten 2 Jahren, konventionelle Strahlentherapie in den letzten 3 Jahren, Hypophysenchirurgie in den letzten 29 Tagen

- Erhalt einer Glukokortikoid-Ersatztherapie nach einer Operation innerhalb der letzten Woche oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem Screening;
- Behandlung mit anderen Prüfmedikamenten innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war)
- Überempfindlichkeit gegen Osilodrostat oder Therapien einer ähnlichen chemischen Klasse
- Vorhandensein oder hohes Risiko einer Kompression des Chiasma opticum

Weiteres

Obwohl es sich nicht um ein spezifisches Ausschlusskriterium handelt, durfte kein Teilnehmer zuvor Osilodrostat erhalten hatte.

Es gab folgende Interventionen:

- Phase 1 (Woche 1-12): alle Patienten starten mit 2mg 2 mal täglich, alle 2 Wochen kann die Dosierung angepasst werden (1-30mg 2 mal täglich) bis Woche 12 in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit Dosissteigerung erfolgte, sofern die mittlere 24h UFC-Konzentration von 3 Messungen höher war als die ULN; Dosisreduktion erfolgte, sofern die mittlere UFC-Konzentration tiefer war als die LLN
- Phase 2 (Woche 13-24): Weiterführung der Therapie mit der in Phase 1 ermittelten Dosis; Dosissteigerung erfolgte, sofern die mittlere 24h UFC-Konzentration von 3 Messungen höher war als die ULN; Patienten mit einer Dosiserhöhung in Phase 2 waren nicht zugelassen für die Randomisierung für Phase 3. Insgesamt wurden 46 Patienten nicht für die Randomisierung zugelassen, diese Patienten erhielten weiterhin Osilodrostat open Label
- Phase 3 (Woche 26-34): Randomisierung zu Osilodrostat (n=36) und Placebo (n=35); Stratifizierung nach Osilodrostat-Dosierung (≤ 5 mg oder > 5 mg 2 mal täglich) sowie vorhergehender Hypophysenbestrahlung (j/n)
- Phase 4 (Woche 35-48): alle Patienten erhalten open-label Osilodrostat

Die Osilodrostat-Dosis konnte über die ganze Dauer der Studie angepasst werden in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der den zu Osilodrostat randomisierten Patienten erfasst, die nach der Phase 3 (Woche 34) eine komplette Response hatten ohne Änderung der Dosis:

Tabelle 3: Zusammenfassung Resultate primärer Endpunkt [Pivonello R. et al., 2020]

	Responders	Odds ratio (95% CI)	Zweiseitiger p-Wert
Alle randomisierten Patienten			
Osilodrostat	31/36 (86.1%; 70.5–95.3)	13.7 (3.7–53.4)	<0.0001
Placebo	10/34 (29.4%; 15.1–47.5)	..	..
Osilodrostat-Dosis ≤ 5mg zweimal täglich an Woche 24			
<i>Mit vorgängiger Hypophysen-Bestrahlung</i>			
Osilodrostat	5/5 (100.0%; 47.8–100.0)	N/A (1.5–N/A)	..
Placebo	1/5 (20.0%; 0.51–71.6)	..	..
<i>Ohne vorgängige Hypophysen-Bestrahlung</i>			
Osilodrostat	17/21 (81.0%; 58.1–94.6)	8.5 (1.7–46.2)	..
Placebo	7/21 (33.3%; 14.6–57.0)	..	..
Osilodrostat-Dosis > 5mg zweimal täglich an Woche 24			
<i>Mit vorgängiger Hypophysen-Bestrahlung</i>			
Osilodrostat	0/0	..	..
Placebo	0/0	..	..
<i>Ohne vorgängige Hypophysen-Bestrahlung</i>			
Osilodrostat	9/10 (90.0%; 55.5–99.8)	27.0 (1.5–1374.0)	..
Placebo	2/8 (25.0%; 3.2–65.1)	..	..

Die sekundären Endpunkte waren:

- Anteil der Patienten, die nach Ende der einarmigen open-label-Periode (Woche 24) eine **komplette Response** hatten ohne Steigerung der Dosis während der Wochen 13-24: 72 (53%; 95% CI 43.9-61.1) von 137 Patienten hatten an Woche 24 eine CR ohne Dosissteigerung nach Woche 12.
- **Rate der CR und PR** (mittlerer 24h UFC-Konzentration $> ULN$ aber $\geq 50\%$ Reduktion gegenüber der Baseline) an Wochen 12, 24 und 48:

Tabelle 4: Sekundärer Endpunkt Rate der CR und PR in Wochen 12, 24 und 48 [Pivonello R. et al., 2020]: All responders = complete + partial responders; complete responder = mUFC ≤ULN; partial responder = mUFC >ULN but >50% reduction from baseline. mUFC, mean urinary free cortisol; ULN, upper limit of normal

n (%) [95% CI]	Osilodrostat n=36	Placebo n=35	Nicht-randomisierte Patienten n=66	alle Patienten N=137
Woche 12				
Alle Responder	32 (88.9) [73.9, 96.9]	34 (97.1) [85.1, 99.9]	51 (77.3) [65.3, 86.7]	117 (85.4) [78.4, 90.9]
CR	31 (86.1) [70.5, 95.3]	32 (91.4) [76.9, 98.2]	35 (53.0) [40.3, 65.4]	98 (71.5) [63.2, 78.9]
PR	1 (2.8) [0.07, 14.5]	2 (5.7) [0.7, 19.2]	16 (24.2) [14.5, 36.4]	19 (13.9) [8.6, 20.8]
Woche 24				
Alle Responder	36 (100) [90.3, 100]	34 (97.1) [85.1, 99.9]	43 (65.2) [52.4, 76.5]	113 (82.5) [75.1, 88.4]
CR	36 (100) [90.3, 100]	34 (97.1) [85.1, 99.9]	23 (34.8) [23.5, 47.6]	93 (67.9) [59.4, 75.6]
PR	0 [0, 9.7]	0 [0, 10.0]	20 (30.3) [19.6, 42.9]	20 (14.6) [9.2, 21.6]
Woche 48				
Alle Responder	34 (94.4) [81.3, 99.3]	31 (88.6) [73.3, 96.8]	39 (59.1) [46.3, 71.1]	104 (75.9) [67.9, 82.8]
CR	32 (88.9) [73.9, 96.9]	27 (77.1) [59.9, 89.6]	32 (48.5) [36.0, 61.1]	91 (66.4) [57.9, 74.3]
PR	2 (5.6) [0.7, 18.7]	4 (11.4) [3.2, 26.7]	7 (10.6) [4.4, 20.6]	13 (9.5) [5.2, 15.7]

- **Änderung der mittleren 24h UFC-Konzentration gegenüber der Baseline:**

Insgesamt nahm der Mittelwert der mittleren 24-Stunden-UFC-Konzentration während der ersten 12-wöchigen Dosis-Titrationsperiode (Phase 1) rasch ab und blieb dann während der gesamten Studie unter den Baselinewerten.

- **Diverse kardiovaskuläre Parameter** (z.B. FPG, HbA1c, Blutdruck, BMI, u.a.m.) zeigten Verbesserungen, insbesondere auch, da der Einfluss eines Hyperkortisolismus reduziert werden konnte.

- **Patientenbezogene Outcomes:** HRQoL, CushingQoL, Beck Depression Inventory, EQ-5D-5L:
Zu Studienbeginn betrug der mittlere Cushing-QoL-Wert 42.2 (SD 19.1) und der mittlere Beck-Depression-Inventory-Wert 16.8 (10.6). Beide Werte verbesserten sich, wobei der mittlere Cushing-QoL-Wert um 52.4% zunahm (95% CI 32.2 bis 72.7) und der Beck-Depression-Inventory-Wert um 31.8% abnahm (95% CI -44.3 bis -19.3) bis Woche 48. Die Verbesserungen beim Cushing-QoL-Wert erreichten den minimalen wichtigen Unterschied einer 10.1-Punkt-Veränderung vs. Baseline in den Wochen 26, 30, 32, 34 und 48.

Die Verbesserungen beim Beck-Depression-Inventory-Wert erreichten ebenfalls den minimalen wichtigen Unterschied einer 17.5%-igen Verringerung vs. Baseline in den Wochen 24, 26, 28, 30 und 48. Die meisten Verbesserungen der klinischen und Laborparameter waren während der Dosis-Titrationsperiode (bis Woche 12; Phase 1) erkennbar und wurden im Allgemeinen während der gesamten Studie beibehalten, einschliesslich der 8-wöchigen randomisierten Entzugsperiode.

Weitere sekundäre Endpunkte werden separat publiziert.

Studie 2

Gadelha M et al. Osilodrostat is an effective and well-tolerated treatment for Cushing's disease (CD): results from a Phase III study with an upfront, randomized, double-blind, placebo-controlled phase (LINC 4); J Endocr Soc 2021 May 3; 5 (Suppl 1): A516-A517

In diese multizentrische randomisierte doppelblinde Phase 3-Studie mit einer initialen 12-wöchigen Placebo-kontrollierten Periode wurden Erwachsene mit einer bestätigten Cushing-Erkrankung eingeschlossen, die u.a. eine mUFC > 1.3 x ULN hatten. Patienten mit einer Pseudo-Cushingerkrankung sowie Patienten mit Risiko für QT-Verlängerungen wurden ausgeschlossen.

Die Patienten wurden mit einer Randomisierung im Verhältnis 2:1 eingeteilt. 48 Patienten erhielten Osilodrostat 2mg zweimal täglich (n=48), Dosisanpassungen an Woche 2, 5 und 8 (Range 1-20mg bid), 25 Patienten erhielten Placebo (n=25).

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der randomisierten Patienten mit einer kompletten Response (CR): mUFC $\leq$ ULN an Woche 12 erfasst. 77% der Patienten mit Osilodrostat erreichten mUFC $\leq$ ULN gegenüber 8% der Patienten mit Placebo: OR 43.4; 95% CI: 7.1 – 343.3; $p > 0.0001$.

Als sekundärer Endpunkt wurde der Anteil der randomisierten Patienten mit einer kompletten Response (CR): mUFC $\leq$ ULN an Woche 12 erfasst. 77% der Patienten mit Osilodrostat erreichten mUFC $\leq$ ULN gegenüber 8% der Patienten mit Placebo: OR 43.4; 95% CI: 7.1 – 343.3; $p > 0.0001$.

Studie 3

Tanaka T et al. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 β -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. Endocr J. 2020 Aug 28;67(8):841-852

Design:

Einarmige open-label, multizenter Phase II-Studie zur Dosistitration bei japanischen Patienten.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Wichtige Ein- und Ausschlusskriterien:

- Erwachsene Patienten im Alter zwischen 18 und 85 Jahren mit einem bestätigten Cushing Syndrom (CS): ectopisches Corticotropin-Syndrom, NNR- Adenom, NNR-Karzinom, ACTH-unabhängige makronoduläre Nebennieren-Hyperplasie (AIMAH) oder Die primäre pigmentierte, adrenokortikale Dysplasie (PPNAD). Ein mUFC-Level $> 1.3 \times$ ULN bestätigte die CS
- Patienten unter medikamentöser Behandlung des Hypercortisonismus aufgrund des CS mussten je nach Arzneimittel eine unterschiedlich lange Wash-Out-Phase einhalten
- Patienten mit Cushing Disease oder einer Hypersensitivität zu Osilodrostat oder Arzneimittel ähnlicher chemischer Klassen waren ausgeschlossen

Intervention:

- Phase 1 (Wochen 0-12): Dosistitration; Start mit 2mg zweimal täglich, Dosis wurde angepasst bis der mUFC-Level normalisiert war. Bei einem Hypocortisolismus wurde die Dosis auf 1mg zweimal täglich reduziert. In den ersten 4 Wochen wurde die Dosis wöchentlich angepasst bis maximal 10mg zweimal täglich, anschliessend erfolgten die Dosisanpassungen 2-wöchentlich > Individualisierung der Dosis pro Patienten unter Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit
- Phase 2 (Wochen 12-48): Weiterführung der Therapie mit der in Phase 1 ermittelten Dosis; Dosisanpassungen waren erlaubt
- Phase 3 (Wochen 48-72): optionale Weiterführung der Therapie.

Es wurden 9 Patienten in die Studie eingeschlossen (mittleres Alter 46 Jahre (Range: 20-75 Jahre). 7 Patienten schlossen die Phase 1 ab, zwei Patienten die Phase 2 und kein Patient schloss die Phase 3 ab.

Primärer Endpunkt:

Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des mUFC nach 12 Wochen: Alle 9 Patienten zeigten eine Reduktion des mUFC-Levels.

Der mediane mUFC-Wert (n=9) verringerte sich von 841.80 nmol/24 h zu Studienbeginn auf 77.10 nmol/24 h bzw. -94.47% in Woche 12 (n=7). In Woche 12 verringerte sich der mUFC-Wert vs. Baseline um mehr als 80% bei allen Patienten; ausser bei 1 Patienten mit Nebennierenadenom (-52.6%; Patient 6).

Sekundäre Endpunkte:

Ein Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des mUFC nach 24 und 48 Wochen. Die mediane mUFC und die mediane prozentuale Veränderung der mUFC-Werte gegenüber dem Ausgangswert betrugen in Woche 24 (n = 3) 63,90 nmol/24 h bzw. -91,57%; und in Woche 48 (n = 2) 511,30 nmol/24 h bzw. -95,04%.

Weiter wurden die absolute und prozentuale Änderung des Serumcortisol-Spiegels gegenüber der Baseline erfasst. Die Verringerung der Serumcortisol-Spiegel stimmte mit der Verringerung der mUFC-Spiegel überein. Der mittlere Cortisolspiegel im Serum am Morgen verringerte sich von 535.0 nmol/l

zu Studienbeginn (n=9) auf 235.0 nmol/l in Woche 12 (n=7) mit einer mittleren prozentualen Veränderung von -56.07% vs. Baseline. In den Wochen 24 (n=3) und 48 (n=2) betrugen die mittleren prozentualen Veränderungen gegenüber Baseline -68.96% bzw. -67.39%.

Hinsichtlich der Lebensqualität wurden insgesamt in Woche 12 keine klinisch relevanten Unterschiede bei den Lebensqualitätswerten (Cushing-QoL und Beck-Depression-Inventory-II) beobachtet.

Sicherheit / Verträglichkeit

In der Studie von **Pivonello et al.** zeigten alle Patienten mindestens eine UAW während der Studie. Am häufigsten litten die Patienten unter Nausea (n=57, 42%), Kopfschmerzen (n=46, 34%), Fatigue (n=39, 38%) und NNR-Insuffizienz (n=38, 28%). Die häufigsten UAW Grad 3 und 4 waren NNR-Insuffizienz (n=6, 4%), Glucocortikoid-Mangel (n=5, 5%), Kopfschmerzen (n=4, 3%) und Erbrechen (n=4, 3%).

Ein ähnlicher Anteil der Patienten, die auf Osilodrostat-Fortsetzung resp. auf den Wechsel auf Placebo randomisiert waren, erfuhr während der randomisierten Phase UAW (72% in der Osilodrostat-Gruppe und 66% in der Placebo-Gruppe).

Die am häufigsten berichteten UAW in der Osilodrostat-Gruppe während der randomisierten Phase waren Übelkeit (n= 4 (11%) vs. 0 in der Placebo-Gruppe), Anämie (n= 3 (8%) vs. n= 3 (9%)), Arthralgie (n= 3 (8%) vs. 0) und Kopfschmerzen (n= 3 (8%) vs. 0). Arthralgie wurde von den behandelnden Prüfern häufig als mit der Grunderkrankung oder anderen Pathologien (einschliesslich Verletzungen) in Zusammenhang stehend angesehen.

5 Patienten (4%) erlitten eine QT-Verlängerung.

Insgesamt 18 (13%) Patienten brachen die Behandlung wegen einer UAW zum Zeitpunkt des Data Cut-offs ab, am häufigsten aufgrund von Nebenniereninsuffizienz (n= 4 (3%)) und Hypophysentumor (n= 4 (3%)). Von den 4 Patienten, die wegen eines Hypophysentumors die Teilnahme an der Studie abbrachen, zeigten zu Studienbeginn 2 Makroadenome und 2 Mikroadenome.

Es trat ein Todesfall auf, der allerdings nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stand. Der Patient starb während der Verlängerungsphase (Tag 551) durch Suizid, dies nach einer umfangreichen psychiatrischen Historie. Der Patient, welcher auf die Placebogruppe randomisiert war, zeigte während der Behandlung mit Osilodrostat eine mittlere 24-Stunden-UFC-Konzentration im Normbereich.

In der Studie von **Gadelha et al.** brachen bis Woche 12 3 Osilodrostat-Patienten ab, 1 wegen einer UAW (Arthralgie) gegenüber keinem Patienten unter Placebo. Die häufigsten ($\geq 30\%$) bis Woche 12 auftretenden UAW waren verminderter Appetit (38% Osilodrostat vs. 16% Placebo), Arthralgie (35% vs. 8%) und Übelkeit (31% vs. 12%). Schwere UAW im Zusammenhang mit Hypokortisolismus und Nebennierenhormon-Vorläuferakkumulation traten bei 15% vs. 0% und 44% vs. 36% der Osilodrostat- und Placebo-Patienten auf; die meisten waren Grad 1 bis 2 und verschwanden mit Dosisreduktion/Unterbrechung und/oder Begleitmedikation. Während der gesamten Studiendauer waren die häufigsten ($\geq 30\%$) unter der Osilodrostat-Behandlung auftretenden UAW Arthralgie (45%), verminderter Appetit (45%), Müdigkeit (38%), Übelkeit (37%) und Kopfschmerzen (33%).

In der Studie von **Tanaka et al.** hatten alle Patienten mindestens eine UAW, die häufigsten UAW waren NNR-Insuffizienz (alle Grade: 77.8%, Grad 3: 22.2%), in der Studie ereignete sich keine UAW Grad 4 und kein Todesfall. 4 Patienten hatten schwere UAW (NNR-Insuffizienz bei 2 Patienten; Myokardinfarkt, Pneumonie (zusätzlich zu einer NNR-Insuffizienz) und psychiatrische Symptome bei je einem Patienten).

UAW, die bei mehr als 20% der Patienten (≥ 2 Patienten) auftraten, waren NNR-Insuffizienz (n=7), Gamma-GT erhöht (n=3), Malaise (n=3), Nasopharyngitis (n=3), Transaminasen erhöht (n=2), alkalische Phosphatase erhöht (n=2), Verstopfung (n=2), Dermatitis acneiforme (n=2), Hypokaliämie (n=2), Pruritus (n=2) und Rash (n=2).

Die **Fachinformation** erwähnt, dass in den klinischen Studien mehr als 1000 Patienten oder gesunde Probanden mindestens eine Dosis Osilodrostat erhielten, davon 173 Patienten mit endogenem Hypercortisolismus. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in der pivotalen Phase III-Studie unter Osilodrostat berichtet wurden, waren NNR-Insuffizienz (51%; siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“), Müdigkeit (44%), gastrointestinale Störungen (Übelkeit: 42%, Erbrechen: 22%, Diarrhoe: 18%, Abdominalschmerzen: 17%), Kopfschmerzen (34%) und Ödeme (21%).

In den Warnhinweisen und Vorsichtsmassnahmen wird neben einem möglichen Hypocortisolismus auch auf die QTc-Verlängerung hingewiesen ebenso wie die Möglichkeit einer Grössenzunahme von ACTH-produzierenden Tumoren. Auch der Einfluss auf Testosteron- und Östrogenspiegel wird aufgeführt.

Medizinische Leitlinien

Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) verweist auf die Guidelines von Nieman LK et al aus 2015 im J Clin Endocrinol Metab, die von der European Society of Endocrinology co-gesponsert wurden.

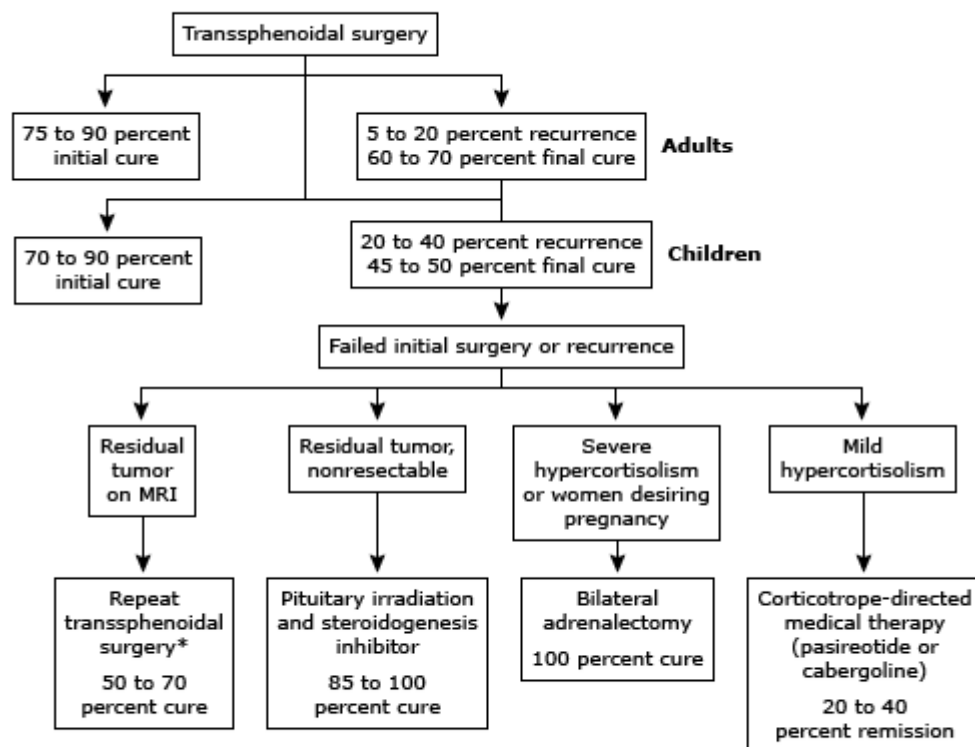
Als First-line-Approach wird die chirurgische Resektion der ursächlichen Läsion(en) aufgeführt.

Die medikamentöse Therapie wird als Second-line-Therapie erachtet:

... We recommend steroidogenesis inhibitors under the following conditions: as second-line treatment after TSS in patients with CD, either with or without RT/radiosurgery; as primary treatment of EAS in patients with occult or metastatic EAS; and as adjunctive treatment to reduce cortisol levels in adrenocortical carcinoma (ACC). (1/⊕⊕⊕○) ...

Der Therapiealgorithmus sieht wie folgt aus (Uptodate, Stand Oktober 2019):

Treatment of Cushing's disease



MRI: magnetic resonance imaging.

* The choice of treatment after failed transsphenoidal surgery should be individualized for each patient based upon the presence of dural or cavernous sinus invasion, the presence of a surgical target on MRI, the location of tumor in relationship to optic nerves, the need for prompt resolution of hypercortisolism, contraindication to specific medical therapy, and the patient's values and preferences.

Graphic 76949 Version 3.0

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine Head-to-Head-Studien vor.

Die ZulassungsinhaberIn macht einen indirekten Vergleich von Osilodrostat mit Pasitretoid. Die ZulassungsinhaberIn kommt dabei zum Schluss, dass ISTURISA Signifor überlegen ist und beantragt deshalb einen IZ von 20% für ISTURISA gegenüber Signifor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der Phase-III-Studie wurde gezeigt, dass ein Grossteil der Patienten durch die Therapie mit Osilodrostat eine Normalisierung der mUFC erreichen konnte, welche zu einer Verbesserung der klinischen Anzeichen des Hyperkortisolismus führt. Die UAW ergeben sich aufgrund des Wirkmechanismus, in den vorgelegten Studien erfuhr jeder Patient unter Osilodrostat mindestens eine UAW. Es liegen weder zur Wirksamkeit noch zur Sicherheit Langzeitdaten vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die ZulassungsinhaberIn hat die Zulassung für ISTURISA mit Packungsgrössen/Dosisstärken zu 1mg, 5mg und 10mg à 60 Stk erhalten.

Laut Fachinformation wird die Therapie mit zweimal täglich 2mg gestartet, für Patienten asiatischer Herkunft wird eine reduzierte Dosis von zweimal täglich 1mg empfohlen. Die Dosis kann nach individuellem Ansprechen schrittweise in Schritten von 1 bis 2mg täglich titriert werden mit dem Ziel, einen normalen Cortisolspiegel zu erreichen. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis in den klinischen Studien betrug 5-6mg zweimal täglich, eine Maximaldosis von zweimal täglich 30mg darf nicht überschritten werden.

Die ZulassungsinhaberIn gibt an, dass sich die durchschnittliche Erhaltungsdosis von 5-6mg auf der Phase II-Studie C2201 beruhe und diese Erhaltungsdosis nicht mehr den aktuellen Erkenntnissen entsprechen würde. Aktuelle Real World Daten aus den USA würden zeigen, dass nach 6 Monaten Behandlung ISTURISA-naïve Patienten durchschnittlich 7-8mg pro Tag benötigen.

Bei einer Erhaltungsdosis von 5-6mg/Tag reichen je 1 Packung à 1mg und 5mg für 30 Tage.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA fasst im EPAR vom 14. November 2019 wie folgt zusammen:

Balance of benefits and risks

„[...]The reduction in mUFC shown with osilodrostat treatment in Cushing's syndrome is considered highly clinically relevant and is considered to outweigh the two major risks, hypocortisolism and QT-prolongation. The risk of hypocortisolism is considered manageable through careful titration, monitoring of cortisol levels and with osilodrostat dose decrease or interruption if necessary. The risk of QT-prolongation is considered to be manageable through ECGT and electrolyte monitoring, and cardiology consultation if QTc > 480ms.

Overall, osilodrostat appears to be well tolerated. However, long-term safety will be followed up in two PASS, including follow-up on hypocortisolism, CV safety and QT prolongation, use in non-CD CS patients, hormones of the HPA-axis including ACTH increase and clinical consequences of increased sexual hormones.[...]

Additional considerations on the benefit-risk balance

„[...]The agreed, indication for osilodrostat is “treatment of endogenous Cushing's syndrome in adults”, but it is noted that the vast majority of the included patients had Cushing's disease (i.e. caused by an ACTH-secreting pituitary corticotroph adenoma). Since osilodrostat blocks the synthesis of cortisol it is expected to be efficient in all forms of endogenous Cushing's syndrome and extrapolation of efficacy to patients with non-CD CS is uncontroversial. However, the safety data in these patients, in particular those with ectopic ACTH-production is very limited. Further post marketing data will be collected through the PASS to follow these patients and to confirm effects of efficacy and safety.[...]“

FDA publizierte im Summary Review vom 02. März 2020 Folgendes:

„[...]The primary analysis demonstrated that osilodrostat was superior to placebo at Week 34, the end of the RW period: 86.1% (95% CI: 70.5, 95.3) of patients in the osilodrostat group maintained normal mUFC without dose change compared to 29.4% (95% CI: 15.1, 47.48) of patients in the placebo group. The response rate was not affected by the dose or history of pituitary radiation and ranged from 83.9% to 100%, based on the randomization stratification factor (dose at week 24 -> 5 mg bid and ≤5 mg bid and history of pituitary radiation).[...]

[...]Overall, hypocortisolism-related AEs are expected events based on the mechanism of action of osilodrostat. Monitoring and dose adjustment/interruption and treatment with glucocorticoids will be recommended in the WARNING and PRECAUTION section of the USPI to mitigate this risk. In addition, the pre-specified titration schedule used in the clinical study may also account for this risk, and I recommend a more conservative approach to titration in the postmarketing setting. Thus, the risk will be further mitigated by the labeled dosing recommendations which will advise not to increase the dose more frequently than every 2 weeks, to consider using smaller dose increments and to base the decision of whether to increase the dose not only on absolute cortisol values, but also on the rate of cortisol change and individual patient signs and symptoms.

Other potential safety issues associated with the use of osilodrostat include the risk of QT prolongation and adrenal hormone precursor accumulation-related adverse reactions (hypertension, hypokalemia, hirsutism, acne). All these risks will be mitigated through product labeling which will include recommendations on appropriate patient selection, on monitoring for occurrence of these reactions and on interventions to address these reactions including but not limited to osilodrostat dose adjustment and/or temporary interruption. A WARNING and PRECAUTION section discussing these safety concern will be included in labeling to ensure prescribers recognize that osilodrostat may be associated with these risks and can take appropriate precautions in patients at risk.

In conclusion, safety and efficacy data from the single, double blind randomized withdrawal phase 3 study conducted to support the approval of osilodrostat for the treatment of recurrent or non-surgical Cushing's disease have demonstrated that the benefits outweigh the risks in this population. Thus, I recommend approval of osilodrostat for the treatment of adult patients with CD. However, I recommend restricting the indication to adult patients with CD for whom pituitary surgery is not an option or has not been curative reflecting the patient population evaluated in the clinical program. All identified safety issues can be mitigated by communicating risks in the product label and recommending appropriate patient selection, monitoring and dose adjustment if required.[...]“

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG hat die Bewertung (Nr. 979), welche am 08. Oktober 2020 publiziert wurde, aufgrund folgender Ausgangslage gemacht:

„[...]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.[...]“

Eine Vergleichstherapie wurde nicht bestimmt.

Die Zulassungsinhaberin selbst hat für die Bewertung des IQWiG die Zielpopulation eingeschränkt auf

„[...]Patientinnen und Patienten,

- 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[...]“

Der **G-BA** kam am 07. Januar 2021 aufgrund der Bewertung des IQWiG zu folgendem Schluss:

„[...]Für Osilodrostat zur Behandlung des endogenen Cushing-Syndroms bei Erwachsenen liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.[...]

[...]Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Dossier die pivotale Studie C2301 und ergänzend die Studie C1201 sowie einen unadjustierten indirekten Vergleich Pasireotid vor. Darüber hinaus reicht der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren die Ergebnisse der Studie C2302 ein, welche zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht verfügbar waren.[...]

[...]unadjustierter indirekter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier einen unadjustierten indirekten Vergleich von Osilodrostat gegenüber Pasireotid bei Morbus Cushing vor. Dazu werden die Ergebnisse der Studie C2301 (Osilodrostat) und die Studie CSOM230B2305 (Pasireotid) herangezogen, mit dem Ziel die unkontrollierten Ergebnisse der ersten 24 bzw. 26 Wochen der Studie C2301 ausschließlich für den Endpunkt „mittleres freies Cortisol im 24h-Urin“ vergleichend darzustellen. Aufgrund des fehlenden Brückenkomparators und der fehlenden Begründung für die Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen ist der indirekte Vergleich jedoch mit einem sehr hohen Verzerrungspotential verbunden und ist daher für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht geeignet.[...]

[...]In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studien C2301 und C2302 ergibt sich für Osilodrostat ein statistisch signifikanter Effekt bei der Normalisierung des mittleren freien Cortisols im 24h-Urin als klinisch bedeutsamer Parameter. Die Ergebnisse beider Studien deuten darauf hin, dass der Cortisol-Spiegel durch die Behandlung mit Osilodrostat den Normalbereich erreicht und der pathologisch veränderte Cortisol-Spiegel stabilisiert wird. In den weiteren Endpunkten zu Morbidität und Lebensqualität lassen sich keine klinisch relevanten Unterschiede ableiten. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden UE sowie der UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei einzelnen spezifischen Nebenwirkungen in der Studie C2302. Vor diesem Hintergrund stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Osilodrostat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein.[...]

[...]Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere die Übertragbarkeit der eingeschlossenen Patientenpopulation in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet, die kurze Dauer der vergleichenden Phasen der Studien und das Randomized-Withdrawal-Design der Studie C2301 ist als kritisch anzusehen und führt zu einer Herabstufung der Aussagekraft der Nachweise.[...]

HAS hat Ihre Bewertung am 05. Mai 2021 publiziert. Die französische Behörde bezeichnet den tatsächlichen medizinischen Nutzen SMR als wichtig, erachtet einen medizinischen Fortschritt jedoch als gering (ASMR IV), analog zu Ketoconazol und Metyrapon in der aktuellen Therapiestrategie. Im Weiteren erachtet HAS ISTURISA als weitere Behandlungsmöglichkeit beim endogenen Cushing-Syndrom nach Versagen der TSS, wie Ketoconazol und Metyrapon. Die Kommission sieht vor, eine Beobachtungsstudie durchzuführen, welche als Hauptziel die Lebensqualität der Patienten erfassen soll. Nach spätestens 5 Jahren wird HAS aufgrund der angeforderten Daten ISTURISA neu beurteilen.

Weder NICE, SMC, NCPE noch TLV haben bis zum Verfügungszeitpunkt (15.12.2021) Bewertungen zu ISTURISA publiziert.

The Medical Letter vom 08. Februar 2021 fasst wie folgt zusammen:

„[...]’**CONCLUSION** — Osilodrostat (ISTURISA), the first cortisol synthesis inhibitor to be approved by the FDA for treatment of Cushing’s disease, appears to be effective when surgical resection of the pituitary adenoma is not indicated, desired, or effective. It can cause serious adverse effects, including adrenal insufficiency and cardiac arrhythmias, and it interacts with many drugs. How osilodrostat compares with less expensive steroidogenesis inhibitors such as ketoconazole and metyrapone, which have been used off-label for treatment of Cushing’s disease for years, is unknown.[...]“

Das Sonderheft **Endokrinologie Informationen 2021** der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie nennt im Artikel zur kurzfristigen und langfristigen Nachsorge beim Morbus Cushing als medikamentöse Therapie ebenfalls Metyrapon, Osilodrostat und Ketoconazol sowie Pasiretoid. Ketoconazol, das in der Schweiz nicht verfügbar ist, kann durch eine mögliche Interaktion eine Therapie einer Dyslipidämie erschweren, bei einer Therapie mit Pasiretoid wird darauf hingewiesen, dass eine Hyperglykämie bis hin zum Diabetes Mellitus Typ 2 als Nebenwirkung auftreten kann.

UpToDate nennt in seinen letztmals im Oktober 2021 aktualisierten Ausführungen zur medikamentösen Therapie des Hypercortisolismus die Nebennierenenzymhemmer Ketoconazol, Metyrapon und Mitotane sowie Osilodrostat als initiale Therapiemöglichkeiten. Signifor wird als weitere Therapiealternative genannt.

Medizinischer Bedarf

Das Cushing-Syndrom umfasst eine Gruppe von Krankheitsbildern mit chronisch endogener (gesteigerte Produktion in den Nebennieren) oder exogener (iatrogener) Cortisolvermehrung.

Ca. 80% der Patienten sprechen gut auf eine TSS an. Falls die TSS nicht erfolgreich ist, stehen neben der Strahlentherapie diverse medikamentöse Therapien zur Verfügung.

Die verfügbaren pharmakologischen Therapien haben ihre Grenzen, einschliesslich begrenzter Wirksamkeit und schwieriger Sicherheitsprofile (z. B. Patienten, die keine Normalisierung des Hypercortisolismus mit den verträglichen Dosen der verfügbaren Medikamente erreichen, bei denen es nach einer Phase der Krankheitskontrolle zu einem Ausbruch kommt und/oder bei denen unverträgliche Nebenwirkungen auftreten), Off-Label-Einsatz und unbequeme Verabreichungsmethoden. Nur in etwa 50% der Fälle wird mit den derzeitigen medikamentösen Therapien eine vollständige Normalisierung des mUFC erreicht.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die angebotenen Packungen sind zweckmässig. Noch unklar ist der Platz von ISTURISA in der Therapie des Morbus Cushing. Obwohl nur sehr wenige Patienten in der Schweiz mit M. Cushing nicht von einer TSS profitieren können, ist der medizinische Bedarf hoch.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabletten, 1 mg 60 Stk	Fr. 1'723.26	Fr. 1'951.50
Filmtabletten, 5 mg 60 Stk	Fr. 6'914.01	Fr. 7'332.85
Filmtabletten, 10 mg 60 Stk	Fr. 7'260.25	Fr. 7'687.75

- mit einer Limitierung:

„Nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Vergütung der Behandlung von Morbus Cushing und anderen Ursachen eines endogenen Hypercortisolismus (z.B. Nebennierenrinden Adenom, bilaterale NNR-Hyperplasie, ektope ACTH-Sekretion) bei Erwachsenen, sofern eine Indikation für eine medikamentöse Therapie besteht.

Die Recordati AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung ISTURISA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.”,

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (entsprechend der im Jahr 2023 publizierten EAK-Termine für das Jahr 2024) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von ISTURISA ab dem 01. Januar 2025 (bei einem Rechtsmittelverzicht) bzw. 01. Februar 2025 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
 - Achtzehn Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von ISTURISA anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens 16 Monate nach Aufnahme von ISTURISA in die SL ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen sowie Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird ISTURISA per 30. Juni 2023 aus der SL gestrichen. Alle Dosisstärken von ISTURISA (1mg, 5mg, 10mg) müssen per 01. Januar 2022 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2025.