



(21210) ISTURIA, Recordati AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2025

1 Zulassung Swissmedic

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

„ISTURIA 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 11beta-Hydroxylase (CYP11B1), welche den letzten Schritt der Cortisolbiosynthese in der Nebennierenrinde katalysiert. Es hemmt dadurch die Cortisol synthese.

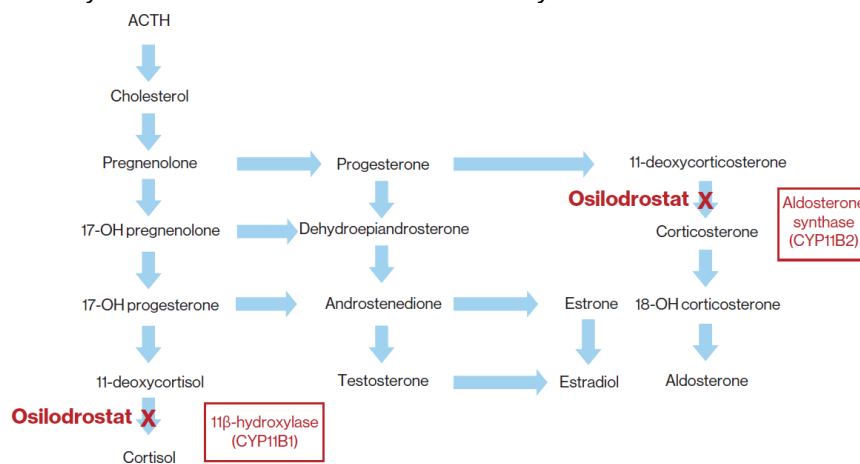


Abbildung 1: Cortisol Synthese [Savage M. et al, 2019]

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 Cortisolspiegeln führt. Die

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

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/nc.2015-1818](https://doi.org/10.1210/nc.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.

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 (Pasitreoid) 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 SL 01. Januar 2025)

	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.
Isturisa	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.	Befristete Limitation bis 31.01.2025 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.
--	--	--

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

Liste mit häufig verwendeten Abkürzungen:

Tabelle 2: Abkürzungen

mUFC	mittleres freies Cortison 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)

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osilodrostat wurden in einer prospektiven, Placebo kontrollierten Phase-III-Studie an 137 erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing während 48 Wochen untersucht⁴. Im Rahmen der Neubeurteilung nach Befristung liegen die Daten aus der Verlängerungsstudie bis Woche 72 vor⁵.

Studie 1- NCT02180217

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

Design:

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

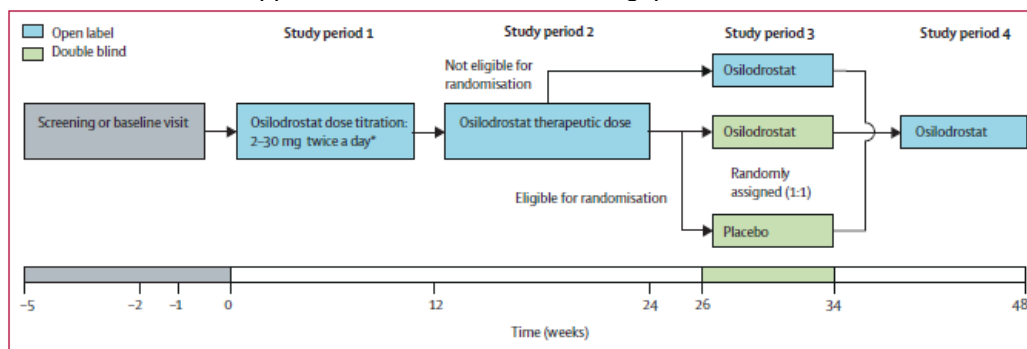


Abbildung 2: Studiendesign LINC 3 [Pivonello R. et al., 2020]

Ein- und Ausschlusskriterien:

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)).

⁴ 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

⁵ Fleseriu, M. 2022. Longdisease: LINC 3 study extension, European Journal of Endocrinology (2022) 187, 531-541

- Hinweis auf hypophysären Ursprung des überschüssigen ACTH aufgrund folgender Kriterien: Hypo-physentumor mit Durchmesser > 6mm im MRI; zentral-peripherer bilateraler Sinus petrosus inferior-Probenahmegradiant von mehr als 2 vor der Stimulation oder mehr als 3 nach der Stimulation entweder mit Corticotrophin-Releasing-Hormon oder Desmopressinacetat; Histopathologische und immunhisto-chemische Bestätigung eines ACTH-produzierenden Hypophysentumors bei Patienten mit vorgängiger Hypophysen-Operation
- Patienten mit anderen medizinischer Therapien nach Auswaschphase:
 - o 1 Woche für Steroidogenese-Hemmer (z. B. Ketoconazol und Metyrapon)
 - o 4 Wochen für Dopamin-Agonisten (z. B. Cabergolin) oder Peroxisomeproliferator-aktivierte Rezeptor-γ-Agonisten (z. B. Rosiglitazon, Pioglitazon);
 - o 4 Wochen für Mifepriston;
 - o 1 Woche für kurz wirkendes Pasireotid; 8 Wochen für lang wirkendes Pasireotid;
 - o 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 haben.

Intervention:

- Phase 1 (Woche 1-12): alle Patienten starten mit 2 mg 2-mal täglich, alle 2 Wochen kann die Dosierung angepasst werden (1-30 mg 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.

Primärer Endpunkt:

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)	..	..

Sekundäre Endpunkte:

- 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 $\leq$ 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

Fleseriu, M. 2022. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension, European Journal of Endocrinology (2022) 187(4):531-541; doi: 10.1530/EJE-22-0317

Design:

Multizentrische offene Verlängerungsstudie im Anschluss an die 48-wöchige Kernphase der LINC3-Studie (NCT02180217).

Von 137 Patienten, welche in die Kernstudie aufgenommen wurden, schlossen 113 die 48-wöchige Behandlungsphase ab. Davon gingen 106 (77.4%) in die Verlängerungsphase über und 98 Patienten (71.5%) schlossen die 72. Behandlungswoche ab. Die Studie wurde beendet, nachdem alle Patienten die 72. Behandlungswoche abgeschlossen hatten oder die Behandlung abbrachen.

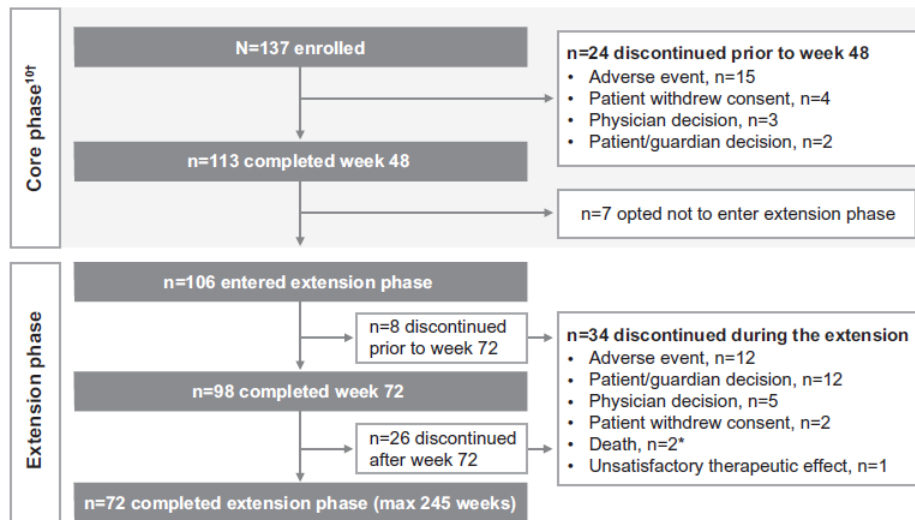


Abbildung 3: Studiendesign Verlängerungsstudie LINC3 [Fleseriu M., 2022]

Ein- und Ausschlusskriterien:

Vgl. Studie 1.

Patienten, die am Ende der 48-wöchigen Kernphase der LINC3-Studie weiterhin gemäß Prüfarzt von der Behandlung profitierten, konnten in die Verlängerungsphase übergehen. Patienten, die während der Kernphase der LINC3-Studie abgebrochen hatten oder keine ausreichende Kontrolle des mUFC erreichten, sowie Patienten mit unkontrollierbaren oder schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen, welche die Fortsetzung der Behandlung beeinträchtigen könnten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Intervention:

Osilodrostat 2 mg zweimal täglich (BID), mit einer möglichen Steigerung bis zu einer maximalen Dosis von 30 mg BID, je nach individueller Notwendigkeit zur Normalisierung des mUFC. Die Dosis konnte während der Studie basierend auf den Cortisolwerten und dem klinischen Zustand angepasst werden: 90.5% (124/137 Patienten) hatten ≥ 1 Dosisreduktion und 62.0% (85/137 Patienten) hatten ≥ 1 Therapieunterbruch (median Dauer 17.0 Tage (1-597)).

Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Osilodrostat von der Baseline der Kernstudie bis zum Ende der Verlängerungsstudie betrug 130 Wochen (1-245). Die mediane durchschnittliche Osilodrostat-Dosierung betrug von Beginn bis zum Ende der Verlängerungsstudie 7.4 mg/Tag (0.4-46.6). Die mittlere Durchschnittsdosis mit der längsten Dauer betrug 6.0 mg/Tag (0.3-60.0).

Es wurde kein formeller statistischer Test durchgeführt. Alle unten aufgeführten Ergebnisse sind deskriptiv.

Primärer Endpunkt:

In Woche 72 zeigten 86/106 (81.1% [95% KI: 72.4, 88.1]) eine komplette Remission (mUFC $\leq$ ULN). Die

während der Kernphase beobachtete Verringerung des mUFC wurde beibehalten und blieb während der gesamten Verlängerungsphase $\leq$ der oberen Normgrenze (ULN=138 nmol/24 h). [Abbildung 4]

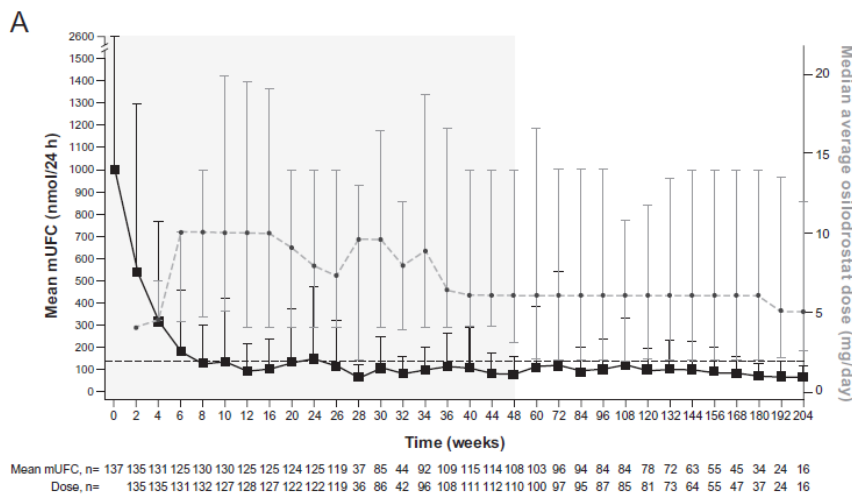


Abbildung 4: Durchschnittliche (+SD) und mediane Osilodrostatdosisierung über die Zeit [Fleseriu M.,2022]

Während der Verlängerung blieben die durchschnittlichen morgendlichen Serum-Cortisolspiegel im normalen Bereich (LLN =127 nmol/L; ULN= 567 nmol/L) [Abbildung 5a]. Die nächtliche Speichelcortisolspiegel (LNSC=late night salivary cortisol) blieben durchweg unter den Ausgangswerten jedoch nicht unter dem ULN von 2.5 nmol/L [Abbildung 5b].

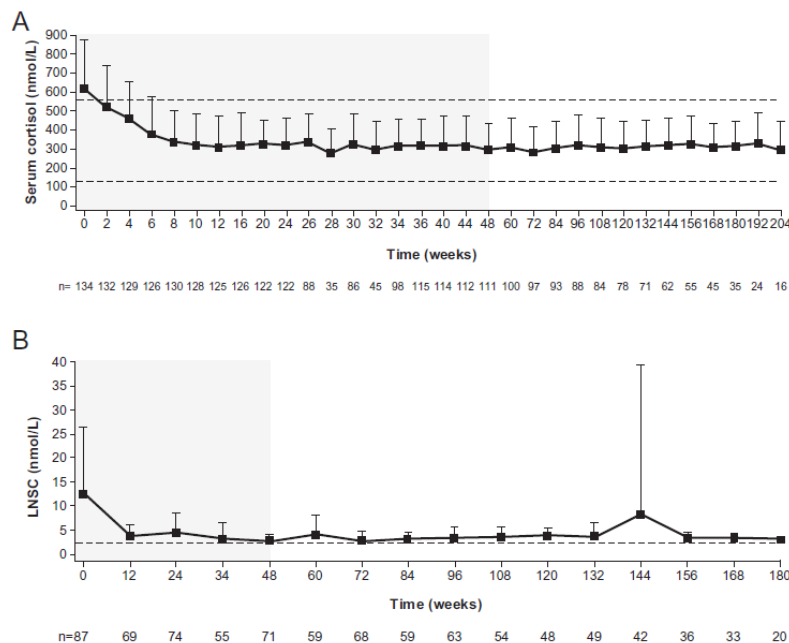


Abbildung 5: A) Durchschnittlicher (+SD) morgendlicher Serumcortisolspiegel B) Nächtlicher Speichelcortisolspiegel [Fleseriu M.,2022]

Sekundäre Endpunkte:

Diverse **kardiovaskuläre Parameter** (z.B. FPG, HbA1c, Blutdruck, BMI, ...) zeigten während der Kernphase eine Verbesserung, welche auch während der Verlängerungsphase aufrechterhalten blieb. Auch die **patientenbezogenen Outcomes** (bspw. CushingQoL, Beck Depression Inventory, körperliche Manifestationen) zeigen eine Aufrechterhaltung der Wirkung von Osilodrostat über die Zeit. Die Parameter Cusing-Q sowie BDI-II erreichten die definierten Werte des minimal wichtigen Unterschieds von 10,1 Punkten respektive 17.5%. [Abbildungen 6 und 7]

Parameter	Core study baseline (10)	Change from core study baseline at	
		Week 48	Week 72
Weight, kg	80.8 (22.4)	−3.8 (5.7)	−4.7 (6.6)
BMI, kg/m ²	30.3 (7.8)	−1.4 (2.2)	−1.8 (2.5)
Waist circumference, cm	103.5 (19.3)	−4.7 (7.8)	−6.2 (8.5)
Systolic blood pressure, mmHg	132.2 (15.1)	−9.8 (15.5)	−10.1 (18.1)
Diastolic blood pressure, mmHg	85.3 (10.6)	−6.3 (11.1)	−5.8 (11.3)
FPG, mmol/L	5.5 (1.7)	−0.5 (1.3)	−0.3 (1.1)
HbA1c, %	6.0 (1.0)	−0.4 (0.7)	−0.4 (0.6)
Total cholesterol, mmol/L	5.3 (1.2)	−0.5 (0.9)	−0.4 (0.9)
Triglycerides, mmol/L	1.5 (1.3)	−0.1 (0.9)	−0.1 (0.6)
Cushing QoL total score	42.2 (19.1)	+14.0 (16.8)	+15.1 (19.4)
Physical problems subscore	38.9 (23.7)	+18.3 (22.0)	+19.3 (22.9)
Psychosocial issues subscore	43.3 (20.4)	+12.7 (17.4)	+13.6 (20.1)
BDI-II score	16.8 (10.6)	−5.8 (9.5)	−6.7 (10.7)

Normal ranges: plasma glucose, 3.9–5.5 mmol/L; HbA1c, ≤6.4%; total cholesterol, ≤4.4 mmol/L in patients aged <19 years and ≤5.2 mmol/L in patients aged ≥20 years; triglycerides, ≤2.2 mmol/L. Increases in CushingQoL and decreases in BDI-II scores indicate improvements.

Abbildung 6: Mittlere Veränderung in Woche 48 und 72 gegenüber dem Ausgangswert der Kernstudie bei kardiovaskulären und metabolischen Parametern und von Patienten berichteten Ergebnissen. Die Daten werden als Mittelwert (SD) dargestellt. [Fleseriu M.,2022]

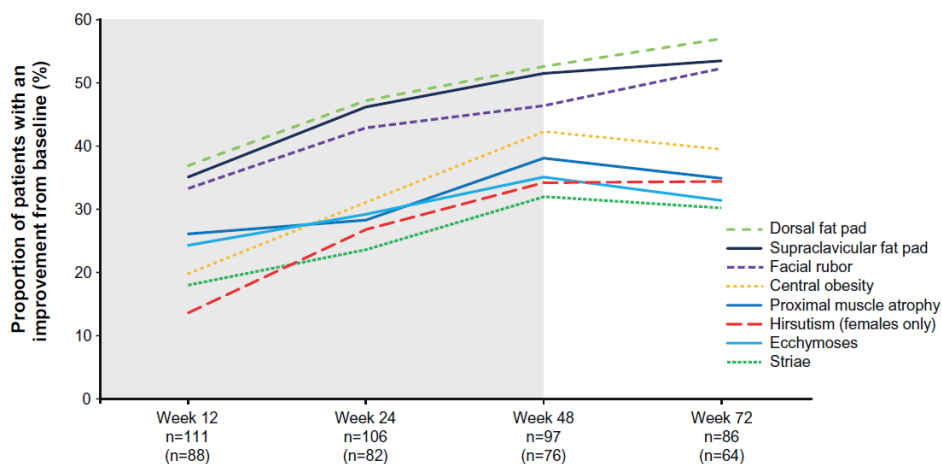


Abbildung 7 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Manifestationen. Verbesserung wurde definiert als ein Symptom-Score, der niedriger (d. h. weniger schwerwiegend) als der Ausgangswert war. [Fleseriu M.,2022]

Sicherheitsrelevante Aspekte:

Insgesamt brachen 15 von 137 (10.9%) Patienten die Studie aufgrund einer AE während der Kernphase ab und 12 von 106 (11.3%) brachen aufgrund einer AE während der Verlängerungsphase ab. [Abbildung 8]

	All grades	Grade 3/4
Any AE	137 (100)	83 (60.6)
AEs leading to discontinuation	25 (18.2)	17 (12.4)
AEs requiring dose adjustment/ interruption	110 (80.3)	42 (30.7)
AEs requiring additional therapy	132 (96.4)	61 (44.5)
Most common AEs		
Nausea	62 (45.3)	3 (2.2)
Headache	50 (36.5)	6 (4.4)
Fatigue	45 (32.8)	3 (2.2)
Adrenal insufficiency*	40 (29.2)	6 (4.4)
Vomiting	34 (24.8)	5 (3.6)
Nasopharyngitis	33 (24.1)	1 (0.7)
Arthralgia	29 (21.2)	3 (2.2)
Back pain	29 (21.2)	0
Increased blood corticotropin	28 (20.4)	1 (0.7)
Glucocorticoid deficiency†	28 (20.4)	5 (3.6)
Asthenia	27 (19.7)	1 (0.7)
Diarrhoea	27 (19.7)	1 (0.7)
Dizziness	26 (19.0)	0
Influenza	26 (19.0)	1 (0.7)
Urinary tract infection	25 (18.2)	3 (2.2)
Hypertension	24 (17.5)	16 (11.7)
Decreased appetite	22 (16.1)	0
Peripheral oedema	22 (16.1)	0
Pyrexia	21 (15.3)	0
Rash	21 (15.3)	1 (0.7)
Cough	20 (14.6)	2 (1.5)
Myalgia	20 (14.6)	0
Abdominal pain	18 (13.1)	4 (2.9)
Abnormal hormone level	18 (13.1)	0
Hypokalaemia	18 (13.1)	6 (4.4)
Increased blood testosterone	16 (11.7)	0
Anaemia	15 (10.9)	2 (1.5)
Dyspepsia	15 (10.9)	0
Oropharyngeal pain	14 (10.2)	1 (0.7)
Pain in extremity	14 (10.2)	3 (2.2)
Upper respiratory tract infection	14 (10.2)	0

A patient with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade. Terms based on phrasing by the investigator:

*Adrenal insufficiency includes 'relative adrenal insufficiency', 'adrenocortical insufficiency', 'hypoadrenocorticism', 'suspected hypoadrenalism', 'mild adrenal insufficiency', and 'adrenal deficiency';
†Glucocorticoid deficiency includes 'hypocortisolism', 'symptoms of hypocortisolism', 'relative hypocortisolism', 'suspicion of hypocortisolism', 'asymptomatic/symptomatic hypocortisolism', and 'subjective symptoms of hypocortisolism'.

Abbildung 8: Häufigste Nebenwirkungen (> 10 %) in der Kern- und Erweiterungsstudie unabhängig von der Beziehung zwischen Studienmedikation und allen Patienten (n = 137). Die Daten werden als n (%) angegeben. [Fleseriu M., 2022]

In dieser Studie kam es bei wenigen Patienten im Zusammenhang mit Hypokortikolismus zum Studienabbruch (3.6% overall; n=4 Kernphase; n=1 in der Verlängerungsstudie).

Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nebennierenhormonvorläufern waren Bluthochdruck (n = 24, 17.5%; 19 Ereignisse während der Kernphase, 13 während der Erweiterungsphase), periphere Ödeme (n = 22, 16.1%; 24 Ereignisse während der Kernphase, 4 während Verlängerung), Hypokaliämie (n = 18, 13.1%; 17 Ereignisse während der Kernphase, 5 während der Verlängerung) und erhöhter Testosteronspiegel im Blut (n = 16, 11.7%; 17 Ereignisse während der Kernphase, 1 während der Verlängerung). Das Auftreten von Nebenwirkungen, die möglicherweise mit dem arrhythmogenen Potenzial und der QT-Verlängerung zusammenhängen, blieb während der gesamten Studie selten.

Während der Verlängerungsphase gab es einen Trend zu einer Stabilisierung oder Abnahme der Werte von ACTH, Renin, Plasma-Aldosteron, DHEAS, 11-Desoxycortisol und 11-Desoxycorticosteron (Cortisol- bzw. Aldosteron-Vorläufer). Bei männlichen Patienten blieben die Östradiol-, Östron- und Testosteronspiegel während der gesamten Studie stabil. Bei weiblichen Patienten blieben die Östronwerte stabil, und die Östradiol- und Testosteronspiegel tendierten dazu, nach längerer Nachbeobachtungszeit auf die Ausgangswerte zurückzukehren.

Studie 3 – NCT02697734

Gadelha, M. (2022). Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease (LINC 4). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, 107(7), e2882 e2895, doi: 10.1210/clinem/dgac178

Design:

Multizentrische randomisierte doppelblinde Phase 3-Studie mit einer initialen 12-wöchigen Placebo-

kontrollierten Periode.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Wichtige Einschlusskriterien:

- Erwachsene
- Bestätigte CD, u.a. mit mUFC > 1.3 x ULN

Wichtige Ausschlusskriterien:

- Patienten mit Pseudo-CD
- Patienten mit Risiko für QT-Verlängerungen

Intervention:

Randomisierung im Verhältnis 2:1:

Osilodrostat 2 mg zweimal täglich (n=48), Dosisanpassungen an Woche 2, 5 und 8 (Range 1-20 mg BID) oder Placebo (n=25).

Primärer Endpunkt:

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

Sekundäre Endpunkte:

Anteil der randomisierten Patienten mit einer kompletten Response (CR): mUFC ≤ ULN an Woche 36: 81% (95% CI: 69.9-89.1) der Patienten erreichten mUFC ≤ ULN.

Studie 4

Tanaka T et al. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11β-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 x 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.** (Studie 1) 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 Prüfärzten 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.** (Studie 3) 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.** (Studie 4) 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.

Aus den neu eingereichten Verlängerungsstudie gehen keine neuen Sicherheitssignale hervor.

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).[...]“

Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease: A Guideline Update (2021)⁶

„[...] Which factors are helpful in selection of a medical therapy?

- *If there is a need for rapid normalisation of cortisol, we recommend an adrenal steroidogenesis inhibitor; osilodrostat and metyrapone have the fastest action and are orally available, while etomidate can be used intravenously.*

Which factors are used in selecting an adrenal steroidogenesis inhibitor?

- *Rapidity of action, tolerability, ease-of-use, degree of probable biochemical normalisation, and specific clinical improvement, as well as local availability and cost of each drug, should be considered at therapy start (moderate quality, strong recommendation)*
- *Ketoconazole might be favoured for ease of dose titration; concern about inducing hepatotoxicity and the need to monitor liver enzymes can lead to under-dosing (moderate quality, strong recommendation). Drug–drug interactions must be considered and hypogonadism may occur in men*
- *Osilodrostat achieves high rates of cortisol normalisation. Dosing schedule might be more convenient for patients than with metyrapone, but neither metyrapone nor osilodrostat is limited by hypogonadism in men (high quality, strong recommendation).*
- *Mitotane is rarely used as monotherapy in Cushing's disease in most centres (low quality, discretionary recommendation).[...]“*

⁶ 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.

Uptodate: Medical therapy of hypercortisolisme (Cushing Syndrome) (last updated 16. Juli 2024)

„[...]Adrenal steroidogenesis inhibitors

Agents used for the medical treatment of Cushing syndrome

Choice of initial agent — Ketoconazole, levoketoconazole, metyrapone, osilodrostat, and mitotane are orally active medications that inhibit one or more steps in cortisol synthesis. These are used most often as first-line therapy to control severe corticotropin (ACTH)-dependent cortisol excess or primary adrenal etiologies of hypercortisolism.

For patients with hypercortisolism in whom medical therapy with a steroidogenesis inhibitor is indicated, we suggest ketoconazole as initial therapy. Compared with other agents, ketoconazole is well tolerated and inexpensive, but it is not available in all countries. The most commonly used agent in the United States is ketoconazole and, in the United Kingdom, metyrapone. Apart from mitotane, which is usually reserved for treating adrenocortical carcinoma, any of the steroidogenesis inhibitors is a reasonable option for initial medical therapy. The choice of initial agent is principally informed by availability, predictability of cortisol lowering, side-effect profile, and cost.[...]“

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direktvergleichenden Studien vor.

Vergleich Osilodrostat und Metyrapon (METOPIRON)

Im Rahmen der vorliegenden Prüfung nach Befristung hat die ZulassungsinhaberIn drei indirekte Studien^{7,8,9} ein, welche den Vorteil von Osilodrostat gegenüber Metyrapon aufzeigen sollen.

Detomas et al. (2022) ist eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. In die Studie wurden 16 Patienten eingeschlossen, die mind. 4 Wochen mit Metyrapon oder Osilodrostat als Monotherapie behandelt wurden. Die ZulassungsinhaberIn fasst die Wirksamkeit wie folgt zusammen: „[...] **Zusammenfassend war Osilodrostat gekoppelt mit dem Vorteil einer schnellen und effektiven Reduktion der Kortisolspiegel sowie in der besseren Kontrolle des Blutdrucks bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom.** [...]“

In der retrospektiven Studie **von Bonnet-Serrano et al. (2022)** wurden die Unterschiede im Steroidprofil zwischen Osilodrostat und Metyrapon bei Patienten mit ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom (CS) untersucht. Ziel der Studie war es, die Unterschiede in der Enzymhemmung und deren klinische Konsequenzen zu bewerten. Die ZulassungsinhaberIn hält Folgendes fest: „[...] **Schnellere und effektivere Reduktion der Kortisolspiegel: Osilodrostat steht im Zusammenhang mit einer stärkeren und schnelleren Senkung der Kortisolspiegel, was besonders wichtig für die schnelle Kontrolle von Hyperkortisolismus-Symptomen ist.**“

Geringeres Risiko für Hyperandrogenismus: Die geringere Anreicherung von Androstendion und Testosteron bei Frauen deutet auf ein geringeres Risiko für klinischen Hyperandrogenismus unter Osilodrostat hin, was für die Verträglichkeit vorteilhaft ist.[...]“

Die **Posterdaten der indirekten Vergleichsstudie von Pivonello R. et al. (2024)** deuten gemäss ZulassungsinhaberIn darauf hin, dass Osilodrostat im Vergleich zu Metyrapon in Woche 12 (Odds Ratio [OR]: 2,75; 95%-Konfidenzintervall [CI]: 1,29, 5,88), Woche 24 (OR: 3,28; 95% CI: 1,58, 6,84) und Woche 36 (OR:10,50; 95% CI: 1,84, 59,96) höhere Chancen auf ein komplettes Ansprechen bietet, was impliziert, dass ein größerer Anteil der Patienten zu diesen Zeitpunkten normalisierte Cortisolspiegel erreicht. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Abbruchraten festgestellt.

Aufgrund der gewählten Studiendesigns (keine direkten Vergleichsstudien) und der z.T. kleinen Studienpopulation (Detomas et al.,2022) bleibt es dem BAG unklar, inwiefern diese Daten einen Über-

⁷ Pivonello R, Gueron B, Hickey C et al. Comparative efficacy and safety of osilodrostat versus metyrapone for the treatment of Cushing's syndrome – a matching-adjusted indirect comparison using LINC-3 and LINC-4, Poster No. 3460 ECE 2024, Stockholm, 11–14 May 2024

⁸ Bonnet-Serrano F, Poirier J, Vaczlavik A, et. al. Differences in the spectrum of steroidogenic enzyme inhibition between Osilodrostat and Metyrapone in ACTH-dependent Cushing syndrome patients European Journal of Endocrinology (2022) 187, 315–322

⁹ Detomas M, Altieri B, Deutschbein T, Fassnacht M and Dischinger U (2022), Metyrapone Versus Osilodrostat in the Short-Term Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome: Results From a Single Center Cohort Study. Front. Endocrinol 2022 Jun 13:13:903545.

legenheitsanspruch zu Gunsten von Osilodrostat aufzuzeigen vermögen.

Weiter wird in den Leitlinien (A Guideline Update 2021¹⁰) die Wahl der Therapie in Abhängigkeit der Wirksamkeit, dem Risiko von Nebenwirkungen, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, Kosten, sowie anderen patientenspezifischen Faktoren bestimmt.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der Phase-III-Studie über 48 Wochen (LINC3 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 neu eingereichten Daten der Verlängerungsstudie über total 72 Behandlungswochen zeigen, dass die während der Kernphase beobachtete Verringerung des mUFC beibehalten wurde und während der gesamten Verlängerungsphase unterhalb der oberen Normgrenze (ULN) blieb. Auch die Verbesserung der klinischen Anzeichen des Hyperkortisolismus konnte aufrechterhalten bleiben. Die UAW ergeben sich aufgrund des Wirkmechanismus, in den vorgelegten Studien erfuhr jeder Patient unter Osilodrostat mindestens eine UAW. In der Verlängerungsstudie wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

ISTURISA wird mit Packungsgrössen/Dosisstärken zu 1 mg, 5 mg und 10 mg à 60 Stk vertrieben.

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

Die Zulassungsinhaberin gibt an, dass sich die durchschnittliche Erhaltungsdosis von 5-6 mg 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 7-8 mg pro Tag benötigten. Die mediane Erhaltungsdosis in der Verlängerstudie betrug 7.4 mg/Tag.

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

¹⁰ 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

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 durch ausländische Institute

IQWiG hat die Bewertung (Nr. 979), welche am 08. Oktober 2020 publiziert wurde, aufgrund folgender Ausgangslage gemacht¹¹:

„[...]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

¹¹ [IQWiG- Dossierbewertung G20-14, Version 1.0, Stand 08.10.2020](#)

- 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 zugrunde liegenden Tumors nicht geeignet sind oder die einem solchen Eingriff nicht zustimmen oder[...]
- bei denen eine Operation nicht erfolgreich war[...]"

Der **G-BA**¹² 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 ggü. 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 (05. Mai 2021)¹³

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-Syn-

¹² [G-BA Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie \(AM-RL\): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osilodrostat \(endogenes Cushing-Syndrom\) \(07.01.2021\)](#)

¹³ [HAS Beurteilung \(Stand 05. Mai 2021\)](#)

drom 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.

SMC (10. November 2023)¹⁴

„[...]Osilodrostat (Isturisa®) is not recommended for use within NHSScotland.

Indication under review: treatment of endogenous Cushing's syndrome in adults The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.[...]“

NCPE (17. Mai 2022)¹⁵

„[...]A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of osilodrostat compared with the current standard of care, on the basis of the proposed price relative to currently available therapies.[...]“

TGA (Oktober 2022)¹⁶

„[...]Based on a review of quality, safety, and efficacy, the TGA approved the registration of Isturisa (Osilodrostat) 1 mg, 5 mg and 10 mg, film-coated tablet, blister pack, indicated for: Isturisa is indicated for the treatment of endogenous Cushing's syndrome in adults.

Specific conditions of registration applying to these goods

- *Osilodrostat (Isturisa) is to be included in the Black Triangle Scheme. [...]*
- *The Isturisa EU-risk management plan (RMP). Therapeutic Goods Administration AusPAR [...] Reports are to be provided in line with the current published list of EU reference dates and frequency of submission of PSURs until the period covered by such reports is not less than three years from the date of the approval letter. The reports are to at least meet the requirements for PSURs as described in the European Medicines Agency's Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VII-periodic safety update report (Rev 1), Part VII.B Structures and processes. Note that submission of a PSUR does not constitute an application to vary the registration.*
- *The sponsor should submit the data from PASS study when available. This should be submitted as a new application.[...]*“

Weder NICE, CADTH noch TLV haben bis zum aktuellen Zeitpunkt 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.[...]“

Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

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 (transsphektomale Chirurgie) 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 Hyper-

¹⁴ [SMC Beurteilung \(Stand 10. November 2023\)](#)

¹⁵ [NCPE Beurteilung \(Stand 17. Mai 2022\)](#)

¹⁶ [TGA Beurteilung \(Stand Oktober 2022\)](#)

kortisolismus 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.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Gemäss Leitlinien und Beurteilungen ausländischer Institute stellt Osilodrostat eine Therapieoption bei Morbus Cushing dar. Obwohl nur sehr wenige Patienten in der Schweiz mit M.Cushing nicht von einer TTS profitieren können, wird der medizinische Bedarf als hoch eingestuft.

Die Dosierungen gemäss Fachinformation können mit den angebotenen Dosisstärken und Packungsgrössen abgedeckt werden.

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. 1'437.22	Fr. 1'579.50
Filmtabletten, 5 mg, 60 Stk.	Fr. 5'766.51	Fr. 6'224.25
Filmtabletten, 10 mg, 60 Stk.	Fr. 6'067.01	Fr. 6'532.55

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. Januar 2028

„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 2027 publizierten EAK-Termine für das Jahr 2028) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von ISTURISA ab dem 01. Februar 2028 (bei einem Rechtsmittelverzicht) bzw. 01. März 2028 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Recordati AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2028.