

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Pasireotid

Datum der Veröffentlichung: 17. September 2012

Inhalt

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Einführung	5
1. Hintergrund	7
2. Nutzenbewertung	7
2.1. Fragestellung	7
2.2. Zulassungsstudien	8
2.3. Studiencharakteristika	8
2.4. Endpunkte und Erhebungsinstrumente	12
2.5. Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.6. Liste der eingeschlossenen Studien	24
2.7. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
2.8. Zusammenfassung der vom pU eingereichten Unterlagen	25
2.9. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	27
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	27
3.1. Design und Methodik der Studien	28
3.2. Endpunkte und Effekte	29
Anhang	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 4a: Matrix der primären Endpunkte und der vom pU als schwerwiegend angesehenen Symptome, Datenverfügbarkeit

Tabelle 4b: Matrix von patientenrelevanten, in den Zulassungsstudien definierten sekundären Endpunkten, Datenverfügbarkeit

Tabelle 4c: Matrix weiterer, in den Zulassungsstudien definierter sekundärer Endpunkte und deren Datenverfügbarkeit

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente

Tabelle 6: Studienergebnisse

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokortikotropin
BDI-II	Beck depression inventory II
b.i.d.	lat. 'bis in die', zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
BMI	Body-Mass-Index
CTC	Common Terminology Criteria for Adverse Events
HRQL	Health Related Quality of Life
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
(m)UFC	(mean) urinary free cortisol, (mittleres) freies Cortisol im 24-Stunden-Urin
N	Anzahl
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SMR	Standardized mortality ratio
ULN	upper limit of normal, oberer Normwert
s.c.	subcutaneous, subkutan
CushingQoL	Cushing Quality of Life

Einführung

Pasireotid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid zieht der G-BA die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pasireotid in seiner Sitzung am 11. September 2012 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 21. Juni 2012 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 17. September 2012 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Hintergrund

Bei Pasireotid (Handelsname Signifor®) handelt es sich um ein Somatostatin-Analogon, das mit hoher Affinität an die Somatostatinrezeptoren-Subtypen sst1 und sst5 bindet und diese aktiviert, wodurch die ACTH-Ausschüttung durch die Hypophyse unterdrückt wird. Die Zulassung für die EU wurde am 24. April 2012 bis zur Höchstdosis von 900 µg erteilt. In den USA ist Pasireotid bisher nicht zugelassen.

Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit Morbus Cushing, einer seltenen Erkrankung bei der durch einen Tumor in der Hirnanhangdrüse (Hypophyse) vermehrt Adrenokortikotropin (ACTH) produziert und ausgeschüttet wird. Hierdurch kommt es zu einer Stimulation der Nebennierenrinde, die vermehrt Cortisol ausschüttet. Die typischen Symptome des Morbus Cushing umfassen u.a. Adipositas, dünne Haut, Mondgesicht, Stammfettsucht, Hypertonie, Striae rubrae, Hämatomneigung, pathologische Glukosetoleranz und Osteoporose. Vom ACTH-abhängigen Morbus Cushing ist das Cushing-Syndrom zu unterscheiden, das u.a. durch ektopische ACTH-Produktion (z. B. kleinzelliges Lungenkarzinom), Tumoren der Nebennierenrinde oder exzessive Glukokortikoideinnahme ausgelöst werden kann. Frauen sind im Vergleich zu Männern dreimal häufiger betroffen. Eine wichtige diagnostische Methode ist die Messung des UFC. Die Therapie des hypophysären ACTH-abhängigen Morbus Cushing erfolgt primär operativ, ggf. auch durch eine Strahlentherapie.

2. Nutzenbewertung

2.1. Fragestellung

Pasireotid ist ein Orphan Drug zur Behandlung von Morbus Cushing. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die den Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen.

Bei Pasireotid handelt es sich um das einzige Arzneimittel, das für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist. In der Zulassungsstudie B2305 wurden zwei verschiedene Dosierungen verwendet, ein Vergleich wurde nur zur Baseline in der jeweiligen Behandlungsgruppe durchgeführt. Pasireotid ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist. Es handelt sich demnach um eine Zweitlinientherapie zum chirurgischen Eingriff. Es besteht eine Kontraindikation bei schwerwiegender Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C).

2.2. Zulassungsstudien

Die der Zulassung begründenden Studien sind:

- B2208 bzw. die Extensionsphase B2208E1: Multizentrische einarmige offene Studie (Phase II)
- B2305: Zweiarmlige, randomisierte, doppelblinde Studie ohne Kontrollgruppe (Phase III)

2.3. Studiencharakteristika

B2208 bzw. B2208E1 ist eine multizentrische einarmige offene Studie über 15 Tage mit der Dosierung 600 µg b.i.d. s.c. zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden mit Extensionsphase der Responder zur Ermittlung der Wirksamkeit bezogen auf das freie Cortisol im Urin, die klinischen Symptome, den Plasma-ACTH-Spiegel und das Serum-Cholesterin. Zudem wurde der Plasmaspiegel von Pasireotid im 'steady state' gemessen. In die Extensionsphase wurden diejenigen Patienten, die als Responder eingestuft wurden oder eine substantielle Verbesserung zeigten, eingeschlossen und für weitere 6 Monate nachverfolgt.

B2305 ist eine prospektive, multizentrische Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei verschiedenen Dosen (600 µg und 900 µg b.i.d. s.c.) von Pasireotid über einen Zeitraum von 12 Monaten ohne Kontrollgruppe. Eine konfirmatorische Prüfung einer möglichen Überlegenheit einer Dosierung über die Andere war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt.

Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	B2208 / B2208E1	B2305
Design	Proof-of-concept, nicht-kontrolliert (einarmig), offen, multizentrisch Simon-2-Stufen-Design [#]	Randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch (ohne Kontrollgruppe)
Population	Patienten mit bestätigter Diagnose ACTH-abhängiger M. Cushing ≥ 18 J., Kandidaten für chirurgischen Eingriff (de novo-Diagnose) oder nach wiederholter Resektion der Hypophyse ohne vorherige Bestrahlung, Karnofsky-Index ≥ 60	Patienten mit bestätigter Diagnose ACTH-abhängiger M. Cushing ≥ 18 J., die nicht für einen chirurgischen Eingriff in Frage kamen, keine Bestrahlung in letzten 10 Jahren, Karnofsky-Index ≥ 60 Detaillierte Ein- und Ausschlusskriterien vgl. Datenextraktionsbogen

Studie	B2208 / B2208E1	B2305
Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Pasireotid 600 µg b.i.d. s.c. N = 39	Pasireotid 600 µg b.i.d. s.c. N = 82 Pasireotid 900 µg b.i.d. s.c. N = 80
Studiendauer	15 Tage / 6 Monate	Für alle Patienten 12 Monate, davon 3 Monate doppelblind, zwischen Monat 3-6 teilweise verblindet (primäre Endpunkterhebung zu Monat 6 erfolgte verblindet), ab Monat 6 offenes Design
Ort und Zeitraum der Durchführung	Deutschland, England, Frankreich, Italien, USA 4/2004 – 6/2006	53 Studienzentren Länder und Anzahl Zentren vgl. Datenextraktionsbogen
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte	<u>Primär:</u> Anteil Responder / Normalisierer (definiert als Normalisierung des mittleren Werts des 24h-Urins an Tag 14 und 15 für freies Cortisol im Urin nach 14 Tagen) [§] <u>Sekundär:</u> Änderungen im ACTH-Spiegel im Plasma und Cholesterinspiegel im Serum	<u>Primär:</u> Anteil Patienten mit Normalisierung des mittleren freien Cortisols im 24-Stundenurin (mUFC) ohne Dosissteigerung nach 6 Monaten (= Responder) mUFC ≤ ULN [¶] <u>Sekundär:</u> U.a. Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptomatik, Effekt von Pasireotid auf die Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit. Weitere sekundäre Endpunkte vgl. Datenextraktionsbogen

§ *Wirksamkeit (efficacy) wurde festgestellt, wenn mindestens 20 % der Patienten eine Response zeigten.*

Zunächst wurden 10 Patienten rekrutiert (1. Stufe), bei mindestens 2 Patienten sollte sich eine Response (= Normalisierung des freien Cortisols im Urin nach 15 Tagen) zeigen, dann erst sollten in einer 2. Stufe weitere 16 Patienten rekrutiert werden. Tatsächlich wurden insgesamt 39 Patienten rekrutiert, um eine ausreichende Anzahl an Messwerten nach 15 Tagen zu gewährleisten.

¶ *ULN = 145 nmol/24h.*

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Kontrolle
B2208 / B2208E1	<p>Pasireotid 600 µg b.i.d. (s.c.) per Selbstverabreichung; Dosisreduktion um 150 µg bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen</p> <p><u>Begleitmedikation:</u> Weiterführung der vor Studienbeginn bestehenden Medikation möglich. Neue Behandlungen sollten nur zur Therapie von Nebenwirkungen während der Studie begonnen werden.</p>	-
B2305	<p>Pasireotid 600 µg b.i.d. bzw. 900 µg b.i.d. (s.c.) per Selbstverabreichung;</p> <p>Pasireotid 600 µg b.i.d. s.c. Dosiseskalisierung bis 900 µg b.i.d. nach 3-monatiger doppelblind Phase und Dosisreduktion bis 300 µg b.i.d. s.c. jederzeit möglich (nach vorgegebenen Kriterien)</p> <p>Pasireotid 900 µg b.i.d. s.c. Dosiseskalisierung bis 1200 µg b.i.d. nach 3-monatiger doppelblind Phase und Dosisreduktion bis 300 µg b.i.d. s.c. jederzeit möglich (nach vorgegebenen Kriterien)</p> <p><u>Begleitmedikation:</u> Patienten wurden durch die Studienärzte aufgefordert, möglichst keine Begleitmedikation während des Studienverlaufs einzunehmen, außer zur Behandlung von Nebenwirkungen. Eine bereits bestehende Therapie des Diabetes mellitus war fortzuführen. Patienten mit folgender Medikation benötigten einen wash-out vor Baseline-Efficacy-Messung (Inhibitoren der Steroidsynthese, Dopaminagonisten, Rosiglitazone, Octreotide LAR and Lanreotide autogel, Lanreotide SR, Octreotide (immediate release formulation)).</p>	-

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen (Intention-to-Treat (ITT)-Population)

Studie	B2208	B2305
N	N = 39 [#]	N = 162 Pasireotid 600 µg b.i.d. s.c. N = 82 Pasireotid 900 µg b.i.d. s.c. N = 80
Studien- abbrecher N (%)	1 (2,6) [§]	[Anzahl Pat. 600 µg / 900 µg] <u>Monat 6</u> Insgesamt 55 Patienten (34,0 %) [28/27] [¶] weitere 29 (17,9 %) zwischen Monat 6 und 12 [15/14] [*] 78 Patienten (48,1 %) verbleiben bis Monat 12 [39/39]
Alter (mittel, SD) / (median, range)	41,5 (12,83) / 42 (22-73)	40,2 (11,9) / 39 (18-71)

Studie	B2208	B2305
Geschlecht w / m (%)	29 (74,4) / 10 (25,6)	126 (77,8) / 36 (22,2)
Ethnizität	37 (95 %) kaukasisch, 1 (2,6 %) schwarz, 1 (2,6 %) sonstige	78,4 % Kaukasier, 31,5 % Lateinamerikaner und 12,3 % chinesischer Herkunft
Sonstige	6 Patienten an Hypophyse operiert, 4 medikamentös vorbehandelt	79,0 % (N = 128) mit chirurgischer Vorbehandlung 16,7 % (N = 27) mit <i>de novo</i> Morbus Cushing Unterschiede zwischen den Gruppen: Sowohl der mittlere mUFC als auch der mediane mUFC bei Baseline in 600 µg-Gruppe höher als in 900 µg-Gruppe (mittlerer mUFC 1156 ± 2630 nmol/24h in 600 µg-Gruppe, 782 ± 926 nmol/24h in 900 µg-Gruppe; Median: 730 vs. 487 nmol/24h). Niedriger Gebrauch von vorheriger Medikation des Morbus Cushing in 600 µg-Gruppe im Vergleich zur 900 µg-Gruppe (43,9 vs. 52,5 %).

39 Patienten in ITT-Population, 10 Patienten wegen Protokollverletzungen aus Primary Efficacy Population ausgeschlossen.

§ Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen (Hyperglykämie).

^{||} Häufigste Gründe für Drop-Outs bis Monat 6 [Anzahl Pat. 600 µg / 900 µg]: Adverse Events bei 25 Patienten [9/11], nicht zufriedenstellender therapeutischer Effekt bei 19 Patienten [9/10].

* Gründe für Drop-Outs bis Monat 12 [Anzahl Pat. 600 µg / 900 µg]: Adverse Events bei 28 Patienten [13/15], nicht zufriedenstellender therapeutischer Effekt bei 41 Patienten [19/22], Zustimmung zurückgezogen von 24 Patienten [13/11], Protokollverletzung von 4 Patienten [4/0].

^{||} Angaben der Gesamtpopulation, keine relevanten Gruppenunterschiede.

Da es sich um nicht-kontrollierte bzw. nicht-vergleichende Studien im Sinne eines Vergleichs mit einer Kontrollgruppe handelt, wurde bei der Bewertung auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit dem 'Risk of Bias Tool' verzichtet. Für diese Studientypen wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt, sondern es wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.0, S. 117 ff oder Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 13).

2.4. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

Tabelle 4a: Matrix der primären Endpunkte (vom pU unter Mortalität angeführt) und der vom pU als schwerwiegend angesehenen Symptome, Datenverfügbarkeit

Studie	Mortalität			Morbidität
	Anteil Responder [§]	Anteil Reduzierter [¶]	Medianes UFC Ansprechen	„Klinische Symptome“: Blutdruck (Riva Rocci), Körpergewicht Gewicht, LDL- Cholesterin
B2208 / B2208E1	Ja	Ja	Nein	Nein
B2305	Ja [#]	Ja	Ja	Ja

[§] Mittleres freies Cortisol im Urin (mUFC) ≤ oberer Normwert (ULN, upper limit of normal).

[#] Primärer Endpunkt (Ermittlung zu Monat 6).

[¶] mUFC > ULN (aber mindestens 50 % Reduktion relativ zur Baseline-Messung).

Tabelle 4b: Matrix von patientenrelevanten, in den Zulassungsstudien definierten sekundären Endpunkten, Datenverfügbarkeit

Studie	Morbidität	Lebens- qualität	Unerwünschte Ereignisse					
	Depression: The Beck depression inventory II (BDI-II)	Health-related quality of life questionnaire nach Webb et al. 2008	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse: gastrointestinale Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse: Hyperglykämien	Unerwünschte Ereignisse: Irritationen an der Injektionsstelle
B2208 / B2208E1	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
B2305	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabelle 4c: Matrix weiterer, in den Zulassungsstudien definierter sekundärer Endpunkte und deren Datenverfügbarkeit (ohne Eingang in die vorliegende Bewertung)

Studie	Verbesserung weiterer klinischer Anzeichen [#] und Symptomatik [§]	Reduktion von mJFC ¹²	Zeit bis zum ersten Ansprechen	Effekt von Pasireotid auf Plasma-ACTH und Serum-Cortisol (% Veränderung von Baseline)	Effekt auf Tumolvolumen (mittels MRT)	Beurteilung der censored-adjusted response	Beurteilung der pooled dose response	Beurteilung der response by dose group at intermediate visits	Ermittlung der Pharmakokinetik	Identifizierung von patientenbedingten Faktoren, die die Pharmakokinetik beeinflussen	Erkundung möglicher Zusammenhänge zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
B2208 / B2208E 1	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
B2305	Ja [¶]	Ja [¶]	Ja	Ja [¶]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

[#] Hüftumfang, Body Mass Index (BMI) (Tabelle 9-6 im Studienbericht).

[§] Gesichtsrötung, Hirsutismus (nur Frauen), supraclaviculäre und dorsale Fettpolster, Muskelkraft, Knochendichte, Körperzusammensetzung, Striae, Blutergüsse (Tabelle 9-7 des Studienberichtes).

[¶] Ergebnisse im beiliegenden Datenextraktionsbogen gelistet.

Laut Verfahrensordnung gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung wurden unter Heranziehung des Dossiers und Studienunterlagen des Herstellers, Angaben zu den jeweiligen Endpunkten extrahiert und dargestellt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente (basierend auf Angaben aus dem Dossier und Studienbericht)

Endpunkt / Messinstrument	Normalisierung des Hypercortisolismus (<i>Ansprechen in beiden Gruppen; primärer Endpunkt</i>)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Keine Validierungsstudien in Dossier und Studienbericht angegeben. ¹ <u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier:</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Der pU gibt an, dass die Erhebung des Endpunktes „Überleben“ aus praktischen und ethischen Gründen nicht durchführbar ist (Begründung: Nachbeobachtungsdauer von mehreren Jahrzehnten). Als „Surrogatendpunkt“ für die Überlebensdauer sieht der pU die „Normalisierung des Hypercortisolismus“ und erachtet diesen als primäres Therapieziel bei Patienten mit Morbus Cushing und demnach als patientenrelevant. Die Erläuterung des Herstellers basiert vorrangig auf den Publikationen von Biller et al. 2008 und Graversen et al. 2012. ➤ <u>Im Studienbericht</u> wird eine weitere Quelle hinsichtlich des primären Endpunktes von Turpeinen et al. 1997 zitiert.
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorge- legten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angegebene Quellen im Dossier: Die Publikation von Biller et al. 2008 stellt lediglich ein Konsensus-Papier von verschiedenen Experten zur Morbus Cushing Therapie dar. Die Publikation von Graversen et al. 2012 ist eine Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche. Es ist anzumerken, dass sich diese Metaanalyse auf retrospektiven Fallserien stützt. Aufgrund der Zielsetzung – die Mortalität hinsichtlich des Cushing Syndroms zu untersuchen – liegt für die Population „Patienten mit Morbus Cushing“ nur eine kleine Anzahl an Studien aus jeweils einem Zentrum, mit kurzen Nachbeobachtungszeiträumen vor. <u>Angegebene Quellen im Studienbericht:</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bei der Studie von Turpeinen et al. 1997 handelt es sich lediglich um die Evaluation der Reliabilität einer „neuen“ ‘<i>high pressure liquid chromatography (HPLC)</i>‘ Methode, um das freie Cortisol im Urin zu bestimmen.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID¹?	---

Endpunkt / Messinstrument	Anteil Reduzierer (‘Partially Controlled UFC responders at month 6’)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Keine Validierungsstudien in Dossier und Studienbericht angegeben.¹</p> <p><u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Der Hersteller nimmt Bezug auf die Metaanalyse von Graversen et al. 2012 (siehe oben „primärer Endpunkt“). Es werden daraus zwei Schlussfolgerungen getroffen: <ul style="list-style-type: none"> - zum einen eine für die in Betracht kommende Patientenpopulation signifikant erhöhte Sterblichkeit und einen entsprechend hohen therapeutischen Bedarf. - zum anderen, das durch eine Remission des Hypercortisolismus die Sterblichkeit dieser Patienten soweit reduziert wird, dass sie sich nicht mehr signifikant von der Normalbevölkerung unterscheidet. ➤ Auf Basis dieser Ergebnisse konkludiert der Hersteller einen <i>erheblichen</i> Nutzen des Arzneimittels. ➤ Es wird durch den pU weiter als sicher angenommen, dass auch Patienten, die nur eine partielle Kontrolle des Hypercortisolismus erreichen, ebenfalls von einem verlängerten Überleben profitieren. Der Hersteller merkt an, dass keine Studien dazu vorliegen und das Ausmaß daher <i>nicht quantifizierbar</i> einzustufen ist. <p><u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Studienbericht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Partially Controlled UFC responders at Month 6: ‘This was estimated via an analysis of the variability of the baseline mUFC levels, where the inpatient co-efficient of variation was found to be 52%. Thus a 50% reduction from baseline was reasonably considered as an indication of intervention effect.’ (Quelle: Petersenn et al. 2010)
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz anhand der vorge- legten Quellen bzw. Validierungsstudien	<p><u>Angegebene Quellen im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Allgemeine Beschreibung und Anmerkung siehe oben („primärer Endpunkt“). ➤ Zusätzlich ist anzumerken, dass in der Metaanalyse von Graversen et al. 2012 lediglich eine Unterscheidung zwischen Patienten die nach einer Operation eine Remission erreichten und Patienten bei denen keine Remission eintrat, gemacht wurde. Aussagen zu Patienten, die nur eine partielle Kontrolle des Hypercortisolismus erreichten, fehlen.

	<u>Angegebene Quellen im Studienbericht:</u> ➤ Bei der angegebenen Quelle von Petersenn et al. 2010 handelt es sich um ein Poster. Ein Volltext liegt zur Prüfung nicht vor.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID¹?	---
Endpunkt / Messinstrument	Symptomatik (Blutdruck, Gewicht, LDL, Depression)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Keine Validierungsstudien in Dossier und Studienbericht angegeben.¹</p> <p><u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Basierend auf fünf Literaturquellen (Cavagnini et al. 2001; Extabe et al. 1994; Lindholm et al. 2001; Newell-Price et al. 2006; Nieman et al. 2008) begründet der Hersteller eine Assoziation zwischen der Krankheit Morbus Cushing und den Symptomen wie Stammfettsucht, Osteoporose, Hypertonie, Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie und kardiovaskulären Erkrankungen. ➤ Der Hersteller erachtet u.a. eine Hypertonie als zentrales Merkmal der Erkrankung (Clayton et al. 2011; Sherlock et al. 2010). Dieses klinische Symptom plus hohe LDL-Cholesterin Werte sowie Übergewicht gelten als relevante Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität und werden demnach durch den pU als schwerwiegende Symptome angesehen. ➤ Es wird eine Studie von Colao et al. (2012) zitiert, in der eine Reduktion der UFC-Werte aufgrund von Pasireotid mit einer Verbesserung der klinischen Symptome der Erkrankung einhergeht (Körpergewicht, systolischer und diastolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin-Werte). <p><u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Studienbericht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Depression: Lt. Studienbericht beurteilt der Hersteller den Endpunkt mit dem 'BDI-II' Instrument. Er führt aus: 'The Beck depression inventory II, a 21 item self-report rating inventory measuring characteristic attitudes and symptoms of depression which is in line with the depression criteria of the diagnostic and statistical manual of mental health disorders, fourth edition (DSM-IV), was used. This assessment was done at baseline, Month 3, Month 6 and Month 12/early discontinuation.'

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Blutdruck: 'Manual Blood pressure: Sitting and standing blood pressure were recorded at every visit.' ➤ Gewicht: 'Weight: Body weight was measured at every visit using a calibrated balance.' ➤ LDL: Nicht vorab als sekundärer Endpunkt definiert; keine Angaben zur Erhebung.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	<p><u>Angegebene Quellen im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bei den zitierten Publikationen zur Assoziation zwischen der Erkrankung und den angegebenen Symptomen handelt es sich um epidemiologische Literaturquellen. ➤ Bei der Literaturquelle von Sherlock et al. 2012, zur Darlegung der Schwere / Relevanz der klinischen Symptome, handelt es sich zum einen um einen <u>nicht systematischen</u> Review, in Bezug auf die Mortalität bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen. ➤ Die Literaturquelle von Clayton et al. 2011 basiert zum einen auf einer kleinen, retrospektiven Fallserie, zum anderen – in einem weiteren Schritt – auf einer Metaanalyse basierend auf den Daten dieser retrospektiven Fallserie [hier für Standardized Mortality Ratio (SMR)] und zusätzlich durch eine systematische Literaturrecherche identifizierten Studien. ➤ Bei der Studie von Colao et al. (2012), handelt es sich um die Publikation der pivotalen Phase III Studie von Pasireotid. <p><u>Angegebene Quellen im Studienbericht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Depression: Es sind aus den Studienunterlagen des Herstellers keine Literaturquellen bezüglich der Validität dieses Instrumentes zu entnehmen. Dennoch ist dieses Selbstbeurteilungsinstrument als weit verbreitet und valide anzusehen (z. B. Kühner et al. 2007; Kumar et al. 2002; Krefetz et al. 2002). ➤ Blutdruck: Keine Literaturquellen angegeben, lediglich eine Beschreibung des Vorgehens. ➤ Gewicht: Keine Literaturquellen angegeben, lediglich eine Beschreibung des Vorgehens. ➤ LDL: Keine Angaben zur Erhebung. Angabe einzelner LDL-Werte in den Tabellen im Studienbericht. Ablesbar als Wert für 'Country/Center/Subject'. Eine Gesamtanalyse zu diesem Endpunkt, wurde nicht vorgenommen. Gesamt-Zahlenwerte zu LDL finden sich in der NEJM-Publikation bzw. in Modul 4 Abschnitt 4.4.4, aber nur für die Gesamtpopulation und nur für den Zeitpunkt 12 Monate (<i>LDL cholesterol, -15 mg per deciliter (-0.4 mmol per liter) (95 % CI, -23 to -8 mg per deciliter [-0.6 to -0.2 mmol per liter]; P<0.001).</i>

Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID¹?	---
Endpunkt / Messinstrument	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Keine Validierungsstudien im Dossier angegeben.¹ <u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Phase III Studie anhand des 'CushingQoL Questionnaire' erfasst; der It. Hersteller als ein validiertes Instrument anzusehen ist (Nelson et al. 2012). Dieses Instrument ist eine 100-Punkte Skala, in der eine höhere Score eine höhere Lebensqualität bedeutet. Der Hersteller beschreibt, dass unter Berücksichtigung einer MID – die letztendlich in dem Dossier nicht angegeben ist – eine klinisch bedeutsame Verbesserung bei Patienten, die einer Normalisierung oder partielle Kontrolle der UFC-Werte nach 6 Monaten erreichen und deren UFC-Werte nach 12 Monaten noch zumindest partiell kontrolliert sind, besteht (Forsythe et al. 2012). ➤ <u>Im Studienbericht</u> legt der Hersteller zum CushingQoL Instrument eine Validierungsstudie von Webb et al. 2008 vor.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	<p><u>Angegebene Quellen im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ In der Publikation von Nelson et al. 2012 ist anhand der eigenen Phase III Studie des Herstellers, die Reliabilität, Validität, Sensitivität und Bestimmung eines MID dargelegt worden. Zusätzlich ist anzumerken, dass keine Validierung zu anderen Lebensqualitätsinstrumenten (z. B. SF-36, EQ-5D) durchgeführt wurde. Die Publikation von Forsythe et al. 2012, ist ein unpubliziertes Manuskript über die Phase III Studie des Herstellers mit Angabe der Studienergebnisse. <p><u>Angegebene Quellen im Studienbericht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bei der im Studienbericht zitierten Quelle von Webb et al. 2008, handelt es sich um eine Validierungsstudie des CushingQoL Instrumentes bei Patienten mit Cushing Syndrom. ➤ Bei sowohl Hypophysenabhängigen als auch Nebennieren-abhängigen Patienten. ➤ Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten, ist die Population von Interesse 86 % (N = 107 Hypophyseabh. vs. N = 18 Nebennierenabh. Patienten).

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ergebnisse zeigen, dass das Instrument durchführbar (74 % Patienten beantworteten die Fragen vollständig in 4 min.), zuverlässig (Cronbach's alpha = 0.87) und valide ist. ➤ Gegenüber anderen „Referenz“-Instrumenten [hier SF-36 und einem 'self-perceived general health status' Instrument]. ➤ Es zeigte sich eine stat. signifikante Korrelation ($p < 0.001$) zwischen dem CushingQoL und dem 'self-perceived general health status' Instrument und eine moderate Korrelation des CushingQoL mit allen Domänen des SF-36 ($r = 0.3-0.7$; general Health $r = 0.597$). <u>Hinweis</u>: Es zeigte sich zusätzlich, dass das weibliche Geschlecht und Hypercortisolimus signifikante Prädiktoren sind.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID¹?	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Die Publikation von Nelson et al. 2012, basiert auf den Daten der Phase III Studie zu Pasireotid (Studie B2305). In dieser Studie wurde eine Schätzung des MID von 10.1 identifiziert. Dabei ist eine Verteilungsmethodik gewählt worden, in der die Standardabweichung halbiert wurde (Verteilung der SD = 0.5).

¹ Lt. dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA, gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

2.5. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen die folgenden patientenrelevanten bzw. vom pU als schwerwiegend angesehenen Endpunkte ein (vgl. Matrix der Endpunkte in Tabelle 4a und 4b). Die Ergebnisse richten sich dabei nach dem Zeitpunkt der primären Endpunkterhebung (a priori definiert nach 6 Monaten) und stammen primär aus den Studienberichten. Falls zutreffend, wurden abweichende bzw. ergänzende Zahlenwerte aus dem Dossier (Modul 4 Abschnitt 4.4.4) zusätzlich aufgeführt.

Tabelle 6: Studienergebnisse (Ein formaler statistischer Vergleich zwischen den Dosisgruppen war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt.)

Endpunkte Studie	600 µg-Dosis		900 µg-Dosis		Intervention vs. Kontrolle (hier: 600 µg vs. 900 µg)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR (95 %-KI)	p-Wert
Mortalität						
B2208	-	-	-	-	-	-
B2305	-	-	-	-	-	-

Morbidität						
Anteil Responder / Normalisierer (mUFC ≤ ULN; in B2305 nach 6-monatiger Behandlung und <u>ohne</u> Dosiserhöhung bis Monat 6; basierend auf der ITT-Population)						
B2208	29 [§]	5 (17,2) [95 %-KI 6; 36]	-	-	-	-
B2305	82 Zeit- punkt: 6 Monate	12 (14,6) [95 %-KI 7,0; 22,3 %] [§]	80 Zeit- punkt: 6 Monate	21 (26,3) [95 %-KI 16,6; 35,9 %] [§]	-	-
Anteil Reduzierer / Partially controlled responders (in Studie B2305 nach 6-monatiger Behandlung mUFC > ULN aber mind. 50 % Reduktion von Baseline; basierend auf der ITT-Population)						
B2208	29 ^{§#}	17 (58,6)	-	-	-	-
B2305	82	15 (18,3)	80	10 (12,5)	-	-
Medianer mUFC-Wert zu Baseline in nmol/24h						
B2208	-	-	-	-	-	-
B2305	77 ^{&}	730,0	76 ^{&}	487,0	-	-
Angabe im Dossier: Keine						
Mediane Reduktion von mUFC zu Monat 6 im Vgl. zu Baseline (basierend auf der noch verbliebenen Population)						
B2208	-	-	-	-	-	-
B2305	52	-368,3 (-47,9 %)	51	-217,8 (-47,9 %)		
<p><u>Angabe im Dossier</u> (aufgeführt unter dem Endpunkt Mortalität): es finden sich nur prozentuale Angaben, zusätzlich auch Angaben für den Zeitpunkt 12 Monate, allerdings keine Angaben über Drop-Outs bzw. die noch verbliebene Fallzahl. Zur Signifikanz der Veränderung des medianen UFC-Wertes finden sich keine Aussagen. Weitere Information werden zum mittleren UFC-Wert angegeben, dessen Veränderung nach 6 und 12 Monaten gegenüber dem Ausgangswert für beide Dosis-Gruppen statistisch signifikant ist (p < 0,001).</p>						
Blutdruck im Sitzen systolisch (mmHg) zu Monat 6 (Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptomatik; basierend auf der noch verbliebenen Population)						
	Gesamt N	Mittelwert (SD)	Gesamt N	Mittelwert (SD)	RR (95 %- KI)	p-Wert
B2305	59	-6,8 (19,35)	57	-11,4 (15,92)	-	-

<p><u>Angabe im Dossier:</u> es finden sich keine Angaben zum Zeitpunkt Monat 6, für den Zeitpunkt 12 Monate finden sich Angaben für die Gesamtgruppe mit einer signifikanten Veränderung des Systolischen Blutdrucks von -6,1 mmHg (95 % KI -9,8; -2,4; p = 0,03), allerdings keine Angaben über Drop-Outs bzw. die noch verbliebene Fallzahl. Unklar bleibt, ob sich die Angabe auf den im Sitzen oder im Stehen ermittelten Blutdruck beziehen.</p>						
<p>Blutdruck im Sitzen diastolisch (mmHg) zu Monat 6 (Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptomatik; basierend auf der noch verbliebenen Population)</p>						
B2305	59	-4,2 (13,54)	59	-5,0 (11,56)	-	-
<p><u>Angabe im Dossier:</u> es finden sich keine Angaben zum Zeitpunkt Monat 6, für den Zeitpunkt 12 Monate finden sich Angaben für die Gesamtgruppe mit einer signifikanten Veränderung des Diastolischen Blutdrucks von -3,7 mmHg (95 % KI -6,2; -1,2; p = 0,03), allerdings keine Angaben über Drop-Outs bzw. die noch verbliebene Fallzahl. Unklar bleibt, ob sich die Angabe auf den im Sitzen oder im Stehen ermittelten Blutdruck beziehen.</p>						
<p>LDL-Cholesterol (mmol/l) zu Monat 6 (Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptomatik; basierend auf der noch verbliebenen Population)</p>						
B2305	<p>Es wurden keine Gesamtzahlenwerte nach 6 Monaten angegeben bzw. keine stat. Gesamtauswertungen zum Zeitpunkt nach 6 Monaten durchgeführt. Es ist darauf hinzuweisen, dass einzelne Zahlenwerte (Land/Zentrum/Patient) den Tabellen im Anhang des Studienberichtes zu entnehmen sind. Es wurden jedoch nicht alle Messungen zu den Erhebungszeitpunkten (Ausgangswert, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate) angegeben, sodass einige Werte fehlen.</p>					
<p><u>Angabe im Dossier:</u> es finden sich keine Angaben zum Zeitpunkt Monat 6, für den Zeitpunkt 12 Monate finden sich Angaben für die Gesamtgruppe mit einer signifikanten Veränderung des LDL-Cholesterin von -15 mg/dl (95 % KI -23; -8; p < 0,001), allerdings keine Angaben über Drop-Outs bzw. die noch verbliebene Fallzahl.</p>						
<p>Gewicht (kg) zu Monat 6 (Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptomatik; basierend auf der noch verbliebenen Population)</p>						
B2305	59	-3,1 (4,21)	57	-5,7 (-4,62)	-	-
<p><u>Angabe im Dossier:</u> es finden sich keine Angaben zum Zeitpunkt Monat 6, für den Zeitpunkt 12 Monate finden sich Angaben für die Gesamtgruppe mit einer signifikanten Veränderung des Körpergewichts um -6,7 kg (95 % KI -8,0; -5,4; p < 0,001), allerdings keine Angaben über Drop-Outs bzw. die noch verbliebene Fallzahl.</p>						
<p>Beck-Depressions-Inventar (BDI-II, Selbstbeurteilungsinstrument, 21 Fragen, maximale Punktzahl 63) zu Monat 6 (Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptomatik; basierend auf der noch verbliebenen Population)</p>						
B2305	56	-4,6 (9,49)	55	-5,5 (8,81)	-	-
<p><u>Angabe im Dossier:</u> Keine</p>						

Lebensqualität (basierend auf den noch verbliebenen Population)						
Ermittelt anhand (neuem) krankheitsspezifischem HRQL-Fragebogen (eine Domäne mit 12 Items, der Score geht von 0 bis 100, dabei zeigen höhere Werte eine bessere Lebensqualität an) zu Monat 6						
	Gesamt N	Mittelwert Baseline ± SD / Mittelwert 6 Monate ± SD	Gesamt N	Mittelwert Baseline ± SD / Mittelwert 6 Monate ± SD	RR (95 %-KI)	p-Wert
B2305	81(Baseline) 56 (Monat 6)	41,6 ± 20,41 / 48,7 ± 21,08	78 (Baseline) 56 (Monat 6)	40,5 ± 20,11 / 52,0 ± 19,11	-	-
<u>Angabe im Dossier:</u> es finden sich Angaben zum Zeitpunkt Monat 6 und 12 Monate mit jeweils signifikanten Veränderungen des Mittelwertes (alle p-Werte < 0,01) sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in den beiden Dosisgruppen, allerdings keine Angaben über Drop-Outs bzw. die noch verbliebene Fallzahl.						

[§] Bezieht sich auf die Primary Efficacy Population (N = 29); post-hoc wurde noch eine weitere Population definiert mit N = 26, was der ursprünglich intendierten Anzahl entsprechend dem Simon-2-Stufen-Design entsprach, der Responderanteil beträgt dann 19,2 %.

[§] Die untere Grenze des 95 %igen Konfidenzintervalls innerhalb der Dosisgruppe musste größer sein als die vorab festgelegten 15 %, um als Erfolg zu gelten.

[#] Post-hoc Analyse auf der Basis von nachträglich definierten Subgruppen (Responder, Reduzierer, Non-Reduzierer).

[&] Bei 5 Patienten in der 600 µg- und bei 4 Patienten in der 900 µg-Gruppe fehlen die Werte („missing data“).

Nebenwirkungen[¶] (basierend auf der ITT-Population)						
Unerwünschte Ereignisse						
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	RR (95 %-KI)	p-Wert
B2208	39*	36 (92,3)	-	-	-	-
B2305	82	80 (97,6)	80	79 (98,8)	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
B2208	39	18 (46,2)	-	-	-	-
B2305	82	19 (23,2)	80	21 (26,3)	-	-
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
B2208	39	1 (2,6)	-	-	-	-
B2305	82	13 (15,9)	82	15 (18,8)	-	-

Unerwünschte Ereignisse: gastrointestinale Ereignisse / Studie B2305 Durchfall, Übelkeit (alle Grade)						
B2208	39	21 (53,8)	-	-	-	-
B2305	82	<u>Durchfall:</u> 48 (58,5) <u>Übelkeit:</u> 38 (46,3)	80	<u>Durchfall:</u> 46 (57,5) <u>Übelkeit:</u> 46 (57,5)	-	-
Unerwünschte Ereignisse: Gallensteinleiden (Cholelithiasis)						
B2208	39	0	-	-	-	-
B2305	82	25 (30,5)	80	24 (30,0)	-	-
Unerwünschte Ereignisse: Hyperglykämien (alle Grade)						
B2208	39	14 (35,9)	-	-	-	-
B2305	82	31 (37,8)	80	34 (42,5)	-	-
Unerwünschte Ereignisse: Hyperglykämien (CTC 3 oder 4)						
B2208	39	1 (2,6)	-	-	-	-
B2305	82	8 (9,8)	80	13 (16,3)	-	-
Unerwünschte Ereignisse: Irritationen an der Injektionsstelle						
B2208	39	10 (25,6)	-	-	-	-
B2305	82	11 (13,4)	80	13 (16,3)	-	-

[¶] Nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC) nach Schweregrad eingeteilt (Grad 1-4 Einteilung: Grad 1: mild, Grad 2: moderat, Grad 3: schwerwiegend, Grad 4: lebensbedrohlich).

* Safety Population.

In der Phase II Studie B2208 war der primäre Endpunkt der Anteil der Patienten mit Normalisierung des freien Cortisols im Urin. Ein Anteil von 20 % wurde als Erfolgskriterium definiert. Dieser Anteil wurde nur in der Subgruppe der ersten 26 Patienten, der sogenannten 'Simon's two-stage subgroup', erreicht. Die Änderungen im Serum-Cortisol- und im Plasma-ACTH-Spiegel waren nicht signifikant. In einer post-hoc-Analyse zeigte sich eine stärkere Reduktion im Cortisolspiegel zwischen den Respondern und Non-Respondern (-9,2 % vs. -1,1 %).

Zusätzlich zur Studie B2208 liegt ein Bericht über eine Extensionsphase dieser Studie vor (B2208E1). In diese Studie konnten Patienten eingeschlossen werden, die nach 15 Tagen zu den Respondern gehörten oder eine signifikante Verbesserung (freies Cortisol im Urin oder klinische Symptome, insbesondere Hypertonie) erreicht hatten. Primärer Endpunkt war der Anteil der Responder nach 6 Monaten. 19 Patienten wurden eingeschlossen, 1 Patient wurde aus der 'Primary Efficacy Population' wegen Protokollverletzung ausgeschlossen.

Nach 6 Monaten betrug der Anteil der Responder 22,2 % (4/18); 6 Patienten (33,3 %) wurden als Reduzierer eingestuft. Das Nebenwirkungsprofil entsprach dem der Studie B2208. Die Studie wird laut pU mit aktuell 3 verbleibenden Patienten weitergeführt.

In der Phase III Studie B2305 war der primäre Endpunkt der Anteil der Responder (Patienten mit Normalisierung des freien Cortisols im Urin nach 6 Monaten ohne Dosiserhöhung) in den beiden Interventionsgruppen (600 µg b.i.d. s.c./900 µg b.i.d. s.c.). Ein formaler statistischer Vergleich zwischen den Dosisgruppen war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt. Als Erfolgskriterium wurde vom pU die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls festgelegt (Responderanteil > 15 %). Dieses Kriterium wurde nur in der 900 µg-Gruppe erreicht. Hier waren 21 Patienten Responder (26,3 %, [95 %-KI 16,6; 35,9 %]). In der 600 µg-Gruppe gab es 12 Responder [14,6 % (95 % KI: 7,0 % – 22,3 %)]. Allerdings waren sowohl der mittlere UFC (mUFC) als auch der mediane UFC bei Baseline in der 600 µg-Gruppe höher als in 900 µg-Gruppe (mittlerer UFC 1156 ± 2630 nmol/24h in 600 µg-Gruppe, 782 ± 926 nmol/24h in 900 µg-Gruppe; Median: 730 vs. 487 nmol/24h). In supportiven Analysen wurde u.a. auch der Anteil der Reduzierer (bezeichnet als partially controlled responders mit mUFC > ULN aber mind. 50 % Reduktion vom Ausgangswert) ermittelt. In der 600 µg-Gruppe waren nach Monat 6 25 Patienten Reduzierer (18,3 %), in der 900 µg-Gruppe 10 Patienten (12,5 %).

2.6. Liste der eingeschlossenen Studien

Studie B2305

- Novartis. A randomized, double-blind study to assess the safety and efficacy of different dose levels of pasireotide (SOM230) s.c. over a 6-month treatment period in patients with de novo, persistent or recurrent Cushing's disease. Full Clinical Study Report, 2010.
- Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):914-24.

Studie B2208

- Novartis. A multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of 600 µg SOM230, administered subcutaneously, b.i.d. in patients with Cushing's disease. Full Clinical Study Report, 2010.
- Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, Snyder P, Tabarin A, Biller BM, Findling J, Melmed S, Darby CH, Hu K, Wang Y, Freda PU, Grossman AB, Frohman LA, Bertherat J. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog Pasireotide (SOM230): A multicenter, phase II trial. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan;94(1):115-22. Epub 2008 Oct 28.

Studie B2208E1

- Novartis. Extension to a multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of 600 µg SOM230, administered subcutaneously, b.i.d. in patients with Cushing's disease. Full Clinical Study Report, 2010.

Sonstige Literatur (aus Modul 4 bzw. Studienberichten)

- Forsythe A, Nelson LM, McLeod L, Pulgar S, Maldonado M, Coles T, Zhang Y, Webb SM, Badia X. Impact of Pasireotide Treatment on Health-Related Quality of Life in Patients With Cushing's Disease. Manuskript. 2012.
- Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2012 Apr; 23(3):278-82.
- Turpeinen U, Markkanen H, Valimaki M, et al. (1997) Determination of urinary free cortisol by HPLC. Clin Chem; 43: 1386-1391.
- Webb SM, Badia X, Barahona MJ, et al. (2008) Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. Eur J Endocrinol;158:623-630.

2.7. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Zwei Monate nach Beginn der Behandlung mit Signifor® sollte bei den Patienten der klinische Nutzen beurteilt werden. Patienten mit einer signifikanten Abnahme des freien Cortisols im Urin (*Urinary Free Cortisol* [UFC]), sollten so lange mit Signifor® behandelt werden, wie der Nutzen anhält. Abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung kann eine Dosiserhöhung auf 0,9 mg in Betracht gezogen werden, solange die Dosis von 0,6 mg vom Patienten gut vertragen wird. Bei Patienten, die nach zwei Monaten Behandlung noch nicht auf Signifor® angesprochen haben, ist eine Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

2.8. Zusammenfassung der vom pU eingereichten Unterlagen

Bei den zur Bewertung vorliegenden Studien handelt es sich um unkontrollierte Studien.

In der einarmigen Phase II Studie (B2208 bzw. die Extensionsphase B2208E1) wurde Pasireotid in einer Dosierung von 600 µg zweimal täglich subkutan (b.i.d. s.c.) getestet. In der darauffolgenden zweiarmigen Phase III Studie (B2305), wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pasireotid hinsichtlich der Dosierungen 600 µg b.i.d. s.c. und 900 µg b.i.d. s.c. evaluiert.

Mortalität

In den Studien B2208 und B2305 wurden keine Todesfälle beobachtet.

Als Surrogat für den Endpunkt Mortalität sieht der Hersteller den primären Endpunkt Normalisierung des Hypercortisolismus [freies Cortisol im 24-Stunden-Urin (UFC) \leq oberen Normwert (ULN)] an. Informationen zur Validität des Endpunktes Normalisierung des Hypercortisolismus hinsichtlich der Überlebensdauer sind aus den Unterlagen zu den Studien des Herstellers nicht zu entnehmen. Nach 6 Monaten Therapie erreichten in der Studie B2305 15 % der Patienten in der 600 μg -Gruppe und 26 % der Patienten in der 900 μg -Gruppe ohne vorangegangene Dosiserhöhung eine Normalisierung des Hypercortisolismus. Den vorab festgelegten Anteil an Patienten mit Normalisierung erreichte dabei nur die höhere Dosierung (untere Grenze des 95 % KI für diesen Anteil musste größer sein als 15 %). Eine partielle Kontrolle des Hypercortisolismus wurde nach 6 Monaten bei 18 % und 13 % in den 600 μg - und 900 μg -Gruppen bewirkt (basierend auf der ITT-Analyse).

Morbidität

Die vom pU für die Bewertung als relevant erachteten Endpunkte der klinischen Anzeichen und Symptomatik [Blutdruck, Gewicht und LDL-Cholesterin] zeigten in der Studie B2305 in beiden Studienarmen Verbesserungen im Monat 6 verglichen zu Baseline (lt. Angaben im Studienbericht, keine statistischen Tests). Allerdings sind zu diesem Zeitpunkt bereits 34 % der Patienten aus der Studie ausgeschieden, vorwiegend wegen Nebenwirkungen bzw. aufgrund eines nicht zufriedenstellenden therapeutischen Effekts. LDL-Cholesterin wurde jedoch nicht a priori als Endpunkt definiert und Daten liegen nur für Monat 12 vor.

Angaben zur Validität der Endpunkte Blutdruck, Gewicht und LDL-Cholesterin als Surrogate für kardiovaskuläre Ereignisse für die Population von Interesse (erwachsene Patienten mit Morbus Cushing) sind aus den Unterlagen des Herstellers nur eingeschränkt zu entnehmen.

Als weiterer Endpunkt wurde in der Studie B2305 Depression erfasst, die mit Hilfe des 'Beck Depression Inventory II' (BDI-II)-Testverfahrens gemessen wurde. Validierungsstudien sind aus den Unterlagen des Herstellers nicht zu entnehmen. Nach 6 Monaten berichten die Patienten geringere Punktwerte, d.h. eine Verbesserung der Symptomatik (lt. Angaben im Studienbericht, keine statistischen Tests). Allerdings sind zu diesem Zeitpunkt bereits ein Drittel der Patienten aus der Studie ausgeschieden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit einem krankheitsspezifischen HRQL-Fragebogen [Cushing's Quality of Life (CushingQoL)] ermittelt. Das Instrument besteht aus einer Domäne mit 12 Items, der Score geht von 0 bis 100, dabei zeigen höhere Werte eine bessere Lebensqualität an. Aus den Studienunterlagen des Herstellers, ist eine Validierungsstudie des CushingQoL Instrument zu entnehmen.

Bei ähnlichen Ausgangswerten in beiden Dosisgruppen bei Baseline wurden zu Monat 6 Verbesserungen festgestellt (lt. Angaben im Studienbericht, keine statistischen Tests). Jedoch liegen auch hierzu aufgrund der hohen Anzahl an Drop-Outs in beiden Armen (insgesamt 34 %) nur eingeschränkte Daten vor. Zusätzlich werden in Modul 4 des Dossiers

statistische Signifikanzen für die Veränderung der Lebensqualität von Baseline zu Monat 6 angegeben (jeweils $p < 0,01$ für die Dosisgruppen), jedoch stimmen die berichteten Mittelwerte nicht mit denen des Studienberichts überein.

Nebenwirkungen

In beiden Studien zeigte sich eine hohe Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (> 90 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Studie B2305 mit Raten zwischen 23-26 % auf.

Zu den meist vorkommenden Nebenwirkungen gehörten gastrointestinale Ereignisse, Gallensteinleiden und Hyperglykämien (alle Grade). Zudem sind Irritationen an der Injektionsstelle zu nennen.

Neben dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen (eher zu Anfang der Studie), zählte ein nicht zufriedenstellender therapeutischer Effekt (eher zum Ende der Studie) mit zu den häufigsten Gründen für einen Studienabbruch (basierend auf der ITT-Analyse).

2.9. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU stellt im Abschnitt 4.4.4 des Dossiers aufgrund der Angaben zur Studie B2305 dar, dass in der Gruppe der Responder aufgrund der nach seinen Ausführungen zu erwartenden erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, der gezeigten signifikanten Abschwächung „schwerwiegender Symptome“ und der ebenfalls nachgewiesenen spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein *erheblicher* Zusatznutzen belegt sei. Für Reduzierer (partielle Responder, d.h. Reduktion des freien Cortisols im Urin ohne Normalisierung um $\geq 50\%$) wird ein *beträchtlicher* Zusatznutzen festgestellt. Die Argumentation des pU, dass mit der Normalisierung des Cortisolspiegels eine Verlängerung der Überlebensdauer verknüpft ist, bezieht sich auf eine Metaanalyse von 3 Studien. Die Autoren dieser Metaanalyse berichten, dass bei Patienten mit Morbus Cushing, die nach einer Hypophysenoperation in Remission waren über eine Nachbeobachtungszeit von 8-12 Jahren keine Erhöhung der Sterblichkeit im Vergleich zur Standardbevölkerung zu beobachten war. Hingegen war die Sterblichkeit (als SMR angegeben) bei Patienten ohne Remission um den Faktor 3,7 (95 %-KI 2,3; 6,0) signifikant erhöht (Graversen et al. 2012). Hinsichtlich der berichteten Nebenwirkungen, insbesondere der Hyperglykämien, merkt der pU an, dass die Patienten aufgrund der verbesserten Lebensqualität trotz der aufgetretenen Nebenwirkungen eine spürbare Linderung ihrer Erkrankung erfahren.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

Die folgenden Ausführungen beziehen sich – soweit nicht anderweitig angegeben – auf die pivotale Studie B2305, deren Ergebnisse der pU im Dossier als Grundlage für seine Ausführungen zum Zusatznutzen heranzieht.

3.1. Design und Methodik der Studien

Bei der pivotalen Studie B2305 handelt es sich um eine zweiarmige (zwei unterschiedliche Dosierungen), randomisierte, doppelblinde Studie ohne Kontrollgruppe (Phase III). Eine konfirmatorische Prüfung der Überlegenheit einer Dosierung über die Andere war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt. Ebenso war innerhalb der Dosisgruppen über den zeitlichen Verlauf lt. ursprünglichem Studienprotokoll keine konfirmatorische Prüfung und statistische Testung der Endpunkte geplant (außer für den primären Endpunkt), sondern eine deskriptive Auswertung vorgesehen. Aufgrund dieser Angaben wird die Studie B2305 hinsichtlich ihres Designs und ihrer Methodik als zweiarmige Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe bewertet, in der innerhalb der beiden Studienarme (Dosisgruppen) ein unkontrollierter „Vorher-Nachher-Vergleich“ durchgeführt wird. Bei den supportiven Studien B2208 und B2208E1 handelt es sich um multizentrische einarmige offene Studien. Somit liegen für die Nutzenbewertung keine vergleichenden Studien vor. Im Modul 3 argumentiert der pU, dass es für die Zielpopulation keine zugelassenen Medikamente gibt und Pasireotid eine Option nach nicht erfolgreicher Operation darstellt oder zur Überbrückung der Zeit bis zum Wirksamwerden einer Strahlentherapie dient und daher kein Kontrollarm definiert werden könne. Die Studienplanung sah vor, dass die Patienten mindestens eine Woche vor der Messung der Ausgangswerte mögliche Cortisol-spiegel beeinflussenden Morbus Cushing Medikamente wie Ketoconazol absetzen mussten. Auch im Studienverlauf waren diese Medikamente nicht erlaubt, die bei nicht ausreichendem Ansprechen unter Pasireotid möglicherweise eine verbesserte Kontrolle des Cortisol-spiegels ermöglicht hätten.

Das gewählte Studiendesign und die hohe Rate an Studienabbrechern limitieren jedoch eine valide Beurteilung der Behandlungseffekte. Es wurde zwar eine Randomisierung auf die beiden verschiedenen Dosisgruppen durchgeführt, jedoch laut Studienprotokoll kein formaler Vergleich zwischen den Dosisgruppen geplant. Ebenso waren die durchgeführten statistischen Analysen und Signifikanztests zu den Vorher-Nachher-Vergleichen der sekundären Endpunkte nicht im Studienprotokoll definiert und sind somit als posteriori Analysen zu werten. Die hohe Rate an Studienabbrechern (rund ein Drittel bis zum Zeitpunkt 6 Monate und über 50 % bis 12 Monate) ist eine weitere, gewichtige Limitation der pivotalen Studie, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Dies gilt insbesondere für die sekundären Endpunkte, weshalb in dieser Nutzenbewertung und im angehängten Datenextraktionsbogen (abweichend vom pU) nur die Daten für den Zeitpunkt 6 Monate betrachtet werden (zugleich auch der Zeitpunkt für das Erreichen der a priori festgelegten Effektgrenze für den primären Endpunkt). Im EPAR wird hierzu angemerkt: “The drop-out rate in the pivotal study was very high with 34% of patients having discontinued already prior to or at six months. Since patients who discontinued were considered to be treatments failures, the discontinuations are not considered to hamper the evaluation of the primary endpoint; however, the outcome of secondary endpoints will be less robust.” Bei der Bewertung der einzelnen Endpunkte weiter unten wird dies entsprechend weitergehender diskutiert.

Die wichtigste Limitation der Studiendesigns ist die fehlende Kontrollgruppe in den Studien. Entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt sich ein hohes

Verzerrungspotential für die Interventionseffekte, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Studienergebnisse nicht möglich ist.

3.2. Endpunkte und Effekte

Primärer Endpunkt

Die Messungen des freien Cortisols im Urin (UFC) wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert, so dass die Messwerte an sich ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen. In Bezug auf die Wertigkeit des UFC hinsichtlich der Mortalität für Patienten mit Morbus Cushing handelt es sich bei dem primären Endpunkt um einen nicht hinreichend validen Surrogatparameter. Zur Aussagekraft des Validität hinsichtlich der Überlebensdauer, sind aus den Studienunterlagen keine hinreichend validen Angaben zu entnehmen. Die vom pU angeführte Publikation von Graversen et al. (2012) kann für die Validierung dieses Endpunkts nur bedingt herangezogen werden. Es handelt sich dabei um eine Metaanalyse auf der Basis von retrospektiven Fallserien zum Cushing Syndrom, das jedoch vom eigentlichen Morbus Cushing abgegrenzt werden muss. Für die in der Nutzenbewertung für Pasireotid relevante Population (Patienten mit Morbus Cushing mit persistierender Erkrankung nach Primärtherapie) werden drei Studien mit Nachbeobachtungszeiträumen zwischen 8 und 12,8 Jahren mit insgesamt 436 Patienten beschrieben. Zusätzlich wird lediglich zwischen Patienten unterschieden, die nach einer Operation eine Remission erreichten und Patienten bei denen keine Remission eintrat. Aussagen zu Patienten, die nur eine partielle Kontrolle des Hypercortisolismus erreichten, fehlen. Eine Bewertung der methodischen Qualität der Daten aus den zugrundeliegenden Studien ist in der Publikation nicht erkennbar. Da es sich um retrospektive Auswertungen handelt, ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Für die zwischen den beiden Dosisgruppen beobachteten Unterschiede hinsichtlich des Baseline mUFC in der B2305 Studie (medianer UFC-Wert 730nmol/24h in 600 µg-Gruppe und 487nmol/24h in 900 µg-Gruppe, siehe Tabelle 11-12 im Studienbericht) konnte keine Ursache gefunden werden. Einen möglichen verzerrenden Einfluss auf die Therapieeffekte können durch die unterschiedlichen Ausgangswerte nicht ausgeschlossen werden. Zudem ist nicht auszuschließen, dass der Anteil der Responder unterschätzt wird, der in der Praxis unter Berücksichtigung der zugelassenen Höchstdosis (900 µg) erreicht werden kann, da in der Studie keine Auftitrierung für die Wertung als Responder (primärer Endpunkt zum Zeitpunkt 6 Monate) erlaubt war. Unter Einbeziehung einer möglichen Dosissteigerung steigt der Anteil der Responder (bezeichnet als *'controlled responder'*) nur geringfügig von 12 auf 13 Personen (15,9 %, 95 %-KI 7,9; 23,8) in der 600 µg-Gruppe und von 21 auf 23 Personen (28,8 %, 95 %-KI 18,8; 38,7) in der 900 µg-Gruppe. Im Studienarm mit der Anfangsdosierung von 900 µg b.i.d. s.c. war eine Dosisescalierung bis 1200 µg b.i.d. s.c. möglich, allerdings beträgt die Höchstdosis laut Fachinformation 900 µg b.i.d. s.c. Bis zum Zeitpunkt 6 Monate (Erhebung des a priori definierten primären Endpunktes) erhielten 14 Patienten eine Dosisescalierung auf 1200 µg. Alle Patienten mit einer Dosiserhöhung wurden in der primären Analyse als Non-Responder gewertet.

Insgesamt erscheint die Analyse des primären Endpunkts Responder („Normalisierer“ und „Reduzierer“) als einziger Endpunkt mittels einer ITT-Analyse eher konservativ. Die Studienabbrecher und die Patienten mit einer Höherdosierung wurden als Non-Responder gewertet, so dass trotz der hohen Drop-Out-Rate das Verzerrungspotential des primären Endpunkts in Richtung einer Überschätzung als gering zu bewerten ist. Hingegen kann der Endpunkt „mediane Reduktion des mUFC“ zu Monat 6 und 12 im Vergleich zu Baseline aufgrund der hohen Rate an Studienabrechern nicht zur unterstützenden Beurteilung des primären Endpunktes herangezogen werden, da nur von diejenigen Patienten Messwerte berichtet und für den Vergleich zur Verfügung stehen, die in der Studie verblieben waren (66 % zu Monat 6 und 48 % zu Monat 12). In den Unterlagen des pU sind der mediane UFC-Wert aller 162 bei Baseline eingeschlossenen Patienten angegeben, bei den Zeitpunkten 6 und 12 Monate nur diejenigen medianen Werte der verbliebenen 107 bzw. 78 Patienten. Aus den Angaben des pU sind jedoch nicht die korrespondierenden Baseline-Daten der jeweils zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate weiterhin in der Studie verbliebenen Patienten zu entnehmen, so dass eine adäquate Beurteilung der Veränderung der mUFC-Werte nicht möglich ist. Zu weitergehenden statistischen Schätzmethoden des pU siehe unter sekundäre Endpunkte.

Diverse Subgruppenanalysen wurden seitens des Herstellers durchgeführt. Beispielsweise fallen, neben der geringen Anzahl an männlichen Patienten bei den Respondern im Studienpool, unterschiedliche Responderaten bezogen auf die Ausgangswerte des mUFC auf. Hierzu wird im EPAR angemerkt (S. 56): „Subgroup analyses based on demographic and disease history were performed. Due to the small numbers, these analyses have to be interpreted with caution. It is, however, noteworthy that the response rate was very low among males with no male responder in the higher dose group. Further analysis of data, including PK data could not identify any explanation for this finding which may be due to chance.“

Patienten mit einem Baseline mUFC $\leq 5 \times \text{ULN}$ zeigen den höchsten Anteil an Respondern, wenn verglichen wurde gegenüber dem Anteil an Respondern mit einem Baseline mUFC von $> 5 \times \text{ULN}$ (25/92 entsprechend 27,2 % vs. 5/61 entsprechend 8,2 %). Dieser Unterschied wird auch durch eine logistische Regressionsanalyse nahegelegt, die für beide Dosierungen eine Korrelation von Baseline-mUFC und Responsewahrscheinlichkeit zeigt (vgl. Abb. 14.2-2.10 im Studienbericht). Es ist jedoch anzumerken, dass es sich lediglich um explorative Analysen handelt. Die Baseline-Cortisolwerte können daher nur eingeschränkt als Prädiktor für das Ansprechen auf Pasireotid verwendet werden.

Sekundäre Endpunkte

Morbidität

Für die vom pU für die Bewertung als relevant erachteten Endpunkte der klinischen Anzeichen und Symptomatik [Blutdruck, Gewicht und LDL-Cholesterin] liegen keine angemessenen Studien vor, die die Validität dieser Endpunkte als Surrogate für kardiovaskuläre Ereignisse in der Population von Interesse (erwachsene Patienten mit Morbus Cushing) belegen. Somit sind Blutdruck, Gewicht und LDL-Cholesterin keine

validierten Surrogatendpunkte und ermöglichen keine adäquate Beurteilung der Effekte auf die Morbidität. Das LDL-Cholesterin war jedoch nicht als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll präspezifiziert und es finden sich im Studienbericht keine zusammenfassenden Auswertungen, so dass keine entsprechenden Angaben für die Datenextraktion entnommen werden konnten. Die gleichen wie in Modul Abschnitt 4.4.4 berichteten Daten und eine graphische Darstellung der LDL-Werte zu den Messzeitpunkten finden sich auch in einer Publikation der Studie (Colao 2012, New England Journal of Medicine).¹ Für die Endpunkte Blutdruck, Gewicht und LDL-Cholesterin sind die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert über den zeitlichen Verlauf und entsprechende Tests nur gepoolt für die gesamte Studiengruppe und nicht getrennt nach den 2 Dosisgruppen angegeben und lediglich für die Veränderung zwischen Baseline und Monat 12.

Neben der Problematik der Validität der Endpunkte ergeben sich infolge der Berichts- und der Datenqualität weitere Limitationen hinsichtlich der Aussagekraft der therapeutischen Effekte:

Wie schon in der Diskussion zum primären Endpunkt erläutert, sind für die zeitlichen Veränderungen der sekundären Endpunkte (Baseline versus Monat 6 bzw. Monat 12) nicht die korrespondierenden Baseline-Daten der jeweils zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate noch in der Studie verbliebenen Patienten zu entnehmen. Zum Zeitpunkt 12 Monate sind 51,9 % aller Studienteilnehmer bereits ausgeschieden, vorwiegend wegen eines nicht zufriedenstellenden therapeutischen Effekts (41 Patienten) sowie adverse events (28 Patienten). Zum Zeitpunkt 6 Monate beträgt die Drop-Out-Rate insgesamt bereits 34 %, wodurch sich ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse ergeben. Es kann nicht eindeutig beurteilt werden, in welche Richtung und welchem Ausmaß die Effekte aufgrund des fehlenden Anteils von einem Drittel bis der Hälfte der Daten unter- oder überschätzt sein können. Eine Verzerrung in Richtung eines zu günstigen Therapieeffekts muss in Betracht gezogen werden, da insbesondere die Therapieversager aus der Studie ausscheiden. Der Hersteller diskutiert den möglichen verzerrenden Einfluss der Studienabbrecher nicht. Im EPAR wird hierzu angemerkt (S. 56): „The improvement observed in the clinical signs and symptoms of Cushing’s disease supports that pasireotide has clinically relevant effects in patients with Cushing’s disease, although data has to be interpreted with caution especially as the drop-out rate was high“. Im angehängten Datenextraktionsbogen und in der Bewertung wurden (abweichend vom pU) deshalb nur die Daten für den Zeitpunkt 6 Monate (Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunktes) dargestellt.

Innerhalb der Dosisgruppen war laut ursprünglichem Studienprotokoll keine confirmatorische Prüfung und statistische Testung über den zeitlichen Verlauf der Endpunkte geplant (außer für den primären Endpunkt), sondern eine deskriptive Auswertung vorgesehen. In Modul 4 Abschnitt 4.4.4 gibt der pU für die Vergleiche der Zeitpunkte Baseline versus 6 Monate bzw. Baseline versus 12 Monate dennoch mittlere Veränderungen und statistische Signifikanzen für die von ihm als relevant erachteten Endpunkte an (mittlerer bzw. medianer UFC-Wert,

¹ Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing’s disease. N Engl J Med. 2012;366:914-24.

Blutdruck, Gewicht, LDL-Cholesterin und Lebensqualität; Abb. 3, 5 und 6). Diese Angaben stimmen jedoch nicht mit den aus dem Studienbericht entnommenen Daten überein. Zudem sind in Modul 4 Abschnitt 4.4.4 keine Baseline-Werte, keine Fallzahlen und keine Nennung der angewandten statistischen Tests angegeben. Wie bereits oben ausgeführt sind diese Auswertungen als a posteriori Analysen zu werten, wie auch in der Publikation von Colao et al. 2012 beschrieben.¹ Im Appendix zum Studienbericht ist ein Abschnitt zur Dokumentation der angewandten statistischen Methoden beigefügt, in dem die Verwendung von „linear mixed models“ zur Analyse der UFC-Werte, Blutdruck und Gewicht beschrieben wird. Die Verwendung dieser statistischen Modelle könnte eine mögliche Erklärung für die Angabe von p-Werten und die unterschiedlichen Angaben der mittleren Veränderungen im Zeitverlauf sein. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die angegebenen mittleren absoluten bzw. relativen Veränderungen lediglich Schätzwerte eines Regressionsmodells sind und nicht den tatsächlichen mittleren Veränderungen entsprechen.

Depression

Als weiterer Endpunkt wurde Depression erfasst, die mit Hilfe des BDI-II-Testverfahrens gemessen wurde. Informationen zur Validität des Patientenfragebogens sind aus den Unterlagen des Herstellers zwar nicht zu entnehmen; jedoch ist dieser ein weitverbreitetes und validiertes Erhebungsinstrument für Depression. In Modul 4 Abschnitt 4.4.4 wird dieser Endpunkt nicht berichtet, so dass die klinische Relevanz und statistische Signifikanz aus den Angaben des pU nicht zu beurteilen ist. Nach 6 Monaten berichten die Patienten einen um 4,6 Punkte (600 µg-Gruppe) bzw. 5,5 Punkte (900 µg-Gruppe) geringeren Depressionsscore. In einer Publikation mit 85 japanischen Patienten wird eine Differenz um 5 Punkte als minimale klinisch relevante Veränderung, eine Differenz von 10-19 Punkten als moderate Veränderung angesehen.² Die in der Studie B2305 berichteten Veränderungen sind aufgrund der Ergebnisse der Publikation und der möglicherweise eingeschränkten Übertragbarkeit als fraglich relevant für die Patienten anzusehen. Die unter den obigen sekundären Endpunkten genannten Limitationen aufgrund der hohen Rate an Studienabbruchern gelten für diesen Endpunkt in gleichem Maße, so dass von einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse auszugehen ist und eine Überschätzung in Richtung eines zu günstigen Therapieeffekts möglich ist.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit einem in dieser Studie erstmals angewandten krankheits-spezifischen HRQL-Fragebogen (CushingQoL) gemessen. Anhand der beigefügten Validierungsstudien kann das Instrument als ausreichend validiert eingeschätzt werden. Ausgehend von Baseline-Werten von 41,6 Punkten (600 µg-Gruppe) bzw. 40,5 Punkten (900 µg-Gruppe) von maximal 100 möglichen Punkten, berichten die Patienten nach 6 Monaten im Mittel einen um 7,1 Punkte (600 µg-Gruppe) bzw. 11,5 Punkte (900 µg-Gruppe) verbesserten

² Hiroe et al. Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psych Res* 2005, 135: 229-35.

CushingQoL-Wert (entnommen aus dem Studienbericht). Die in der Publikation von Nelson 2012 postulierte minimale klinisch relevante Veränderung von 10,1 Punkten basiert auf den Daten der Zulassungsstudie B2305 selbst und leitet sich lediglich aus der Standardabweichung der Messwerte der Patienten ab. Die Relevanz für die Patienten dieser in der Studie B2305 berichteten Veränderungen ist deshalb nur sehr eingeschränkt abzuschätzen.

Wie für die anderen sekundären Endpunkte war im ursprünglichen Studienprotokoll keine confirmatorische Prüfung und statistische Testung über den zeitlichen Verlauf geplant. In Modul 4 Abschnitt 4.4.4 gibt der pU für die Vergleiche der Zeitpunkte Baseline versus 6 Monate bzw. Baseline versus 12 Monate dennoch mittlere Veränderungen und statistische Signifikanzen an (Abb. 6). Diese Angaben stimmen jedoch nicht mit den aus dem Studienbericht entnommenen Daten überein. Zudem sind keine Baseline-Werte, keine Fallzahlen und keine Nennung statistischer Tests angegeben. Wie bereits oben ausgeführt sind diese Auswertungen als a posteriori Analysen zu werten und scheinen auf Verwendung von Schätzwerten aus Regressionsmodellen zu beruhen. Zusätzlich sind die Effektstärken der Lebensqualitätsveränderung nach 6 Monaten (0,47 in der 600 µg-Gruppe) bzw. (0,57 in der 900 µg-Gruppe) angegeben. Es ist nicht ersichtlich, aus welchen Daten oder Schätzwerten die Effektstärken berechnet wurden. Da jedoch keine Konfidenzintervalle angegeben sind, ist eine Bewertung der Effektstärken nicht möglich. Die unter den obigen sekundären Endpunkten genannten Limitationen aufgrund der hohen Rate an Studienabbrüchern gelten für diesen Endpunkt in gleichem Maße, so dass von einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse auszugehen ist und eine Überschätzung in Richtung eines zu günstigen Therapieeffekts möglich ist. Im EPAR (S. 56) wird hierzu angemerkt: "Since the drop-out rate was high and patients that continued in the study are likely to be highly motivated and satisfied with the treatment, the quality of life data are of limited value. Furthermore a new HRQL questionnaire was used in this trial and the clinical significance of the differences observed is difficult to assess. Thus the data has to be interpreted with caution and only lend minor support to this application."

Nebenwirkungen

Fast alle Patienten erleiden unerwünschte Ereignisse (97,6 %) und rund ein Viertel erleidet schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (eher zu Anfang der Studie), war – neben einem nicht befriedigenden therapeutischen Effekt (eher zum Ende der Studie) – der häufigste Grund für einen Studienabbruch gemäß ITT-Analyse. Am häufigsten traten gastrointestinale Nebenwirkungen, u.a. Diarrhöen (alle Grade in 58 %, Grad 3 und 4 in 3 %), Nausea (alle Grade in 52 %, Grad 3 und 4 in 2 %) und Hyperglykämien auf (lt. Modul Abb. 7: alle Grade in 40 %, Grad 3 und 4 in 52 %, lt. Colao et al. (2012)¹ alle Grade in 40 %, Grad 3 und 4 in 13 %). Hinsichtlich der Sicherheit von Pasireotid bestehen derzeit begrenzte Erfahrungen. Zum Zeitpunkt der Zulassung von Pasireotid im April 2012 lagen nur für 17 Patienten Erfahrungen mit einer mindestens zweijährigen Einnahmedauer vor (vgl. EPAR S. 74). Hyperglykämien sowie ein Anstieg des HbA1c mit der Gefahr der Induktion eines Diabetes sind besonders zu beachten, da der pU Hyperglykämien gemeinsam mit Diabetes mellitus mit 13 % bzw. 7 % als die häufigsten Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 anführt. Daten bzw. Erfahrungen fehlen insbesondere

hinsichtlich QT-Prolongation und Bradykardie. Für diese potentiell schwerwiegenden Sicherheitsaspekte hat die EMA ergänzende Studien der Phase IV angeregt (vgl. EPAR S. 74).³

³ Eine Übersicht über derzeit laufende Studien findet sich unter:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=pasireotide+cushing> (Zugriff am 02.08.2012).

Anhang

Datenextraktionsbogen der pivotalen Studie B2305



Indikation: Morbus Cushing

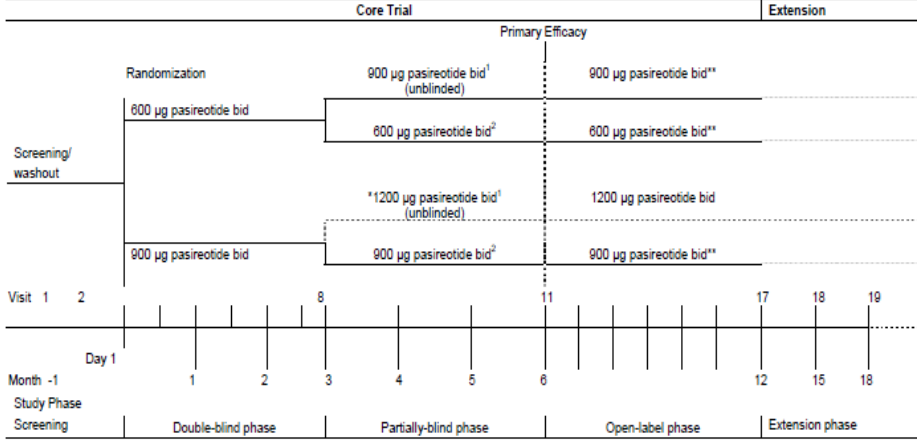
**Datenextraktion und Bewertung der Studie
CSOM230B2305 (B2305)**

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	Protocol No. CSOM230B2305 EudraCT Number: 2006-004111-22 <u>Studientitel:</u> A randomized, double-blind study to assess the safety and efficacy of different dose levels of pasireotide (SOM230) s.c. over a 6-month treatment period in patients with de novo, persistent or recurrent Cushing's disease
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): <p>Details zum Studiendesign:</p> <p>Es handelt sich um eine zweiarmige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Phase III-Studie (zwei unterschiedliche Anfangsdosierungen von Pasireotid s.c. – allerdings <u>ohne</u> geplanten Vergleich zwischen den Dosisgruppen) über einen Zeitraum von 12 Monaten <u>ohne</u> Kontrollgruppe.</p> <p>Bei der methodischen Bewertung wird die Studie daher als zweiarmige Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe mit einem „Vorher-Nachher-Vergleich“ innerhalb der jeweiligen Dosisgruppe eingeschätzt.</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.

		<p><u>Kommentar:</u></p> <p>Aufgrund des speziellen Studiendesigns (randomisierte Studie mit Vorher-Nachher Vergleich, <u>ohne</u> Kontrollarm), ist auf eine formale Zuordnung nach der Verfahrensordnung verzichtet worden.</p>
4	Kontext der Studie / Interessenkonflikte	Sponsor: Novartis Pharmaceuticals, Florham Park, NJ USA
5	Indikation	Morbus Cushing (<i>Cushing's disease</i>)
6	Zielsetzung	Wirksamkeit (<i>efficacy</i>) von Pasireotid 600µg b.i.d. und 900µg b.i.d. in Bezug auf <u>Response</u> bei Patienten mit Morbus Cushing - ermittelt durch mittleres freies Cortisol im Urin (<i>mUFC</i>) ≤ oberer Normwert (<i>ULN, upper limit of normal</i>) nach 6-monatiger Behandlung und ohne Dosiserhöhung bis Monat 6
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • Bestätigte Diagnose eines Morbus Cushing (<i>ACTH-dependent Cushing's disease</i>) durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ mittleres freies Cortisol im 24 h-Urin aus vier Proben (gesammelt innerhalb von 2 Wochen) mindestens 1,5fach oberer Normwert ○ basales ACTH innerhalb oder über Normalwert (≥ 5 ng/l) ○ entweder im MRT sichtbares Hypophysen-Makroadenom (≥ 1 cm), <u>oder</u> <i>inferior petrosal sinus gradient</i> >3 nach Corticotrophin Releasing Hormon (CRH) Stimulation für Patienten mit Mikroadenom (<1 cm) <u>oder</u> für Patienten mit Hypophysenchirurgie histopathologisch gesichertes ACTH-positives Adenom ○ falls die Untersuchung <i>inferior petrosal sinus sampling (IPSS)</i> ohne CRH durchgeführt wurde (z. B. mit DDAVP), war ein zentraler zu peripherer Pre-Stimulationsgradient > 2 erforderlich. Falls kürzlich kein IPSS durchgeführt wurde, war ein IPSS mit Gabe von CRH erforderlich. • Patienten mit neu aufgetretener Erkrankung konnten nur eingeschlossen werden, wenn sie nicht für eine OP in Frage kamen • Patienten mit UFC ≤ 3 x ULN und Mikroadenom benötigten eine confirmatorische Testung vor IPSS (<i>low-dose dexamethasone suppression testing or dexamethasone-CRH testing</i>), um ein <i>pseudo-Cushing's syndrome</i> auszuschließen. • (<i>France only</i>) confirmatorische Testung mit <i>dexamethasone suppression test</i> für alle Patienten mit UFC ≤ 3 x ULN und ohne IPSS und für diejenigen, für die keine histologische Bestätigung eines ACTH-positiven Adenoms vorlag • Karnofsky-Index ≥ 60 • Patienten mit Medikation des Morbus Cushing benötigten Wash-out vor <i>baseline efficacy assessment</i>.

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibitoren der Steroidsynthese (<i>ketoconazole, metyrapone</i>): 1 Woche ○ Dopaminagonisten (<i>bromocriptine, cabergoline</i>): 4 Wochen ○ <i>Rosiglitazone</i>: 1 Woche ○ <i>Octreotide LAR and Lanreotide autogel</i>: 8 Wochen ○ <i>Lanreotide SR</i>: 4 Wochen ○ <i>Octreotide (immediate release formulation)</i>: 1 Woche ● Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus (bei engem Monitoring und Anpassung, falls erforderlich) <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bestrahlung der Hypophyse in den letzten 10 Jahren ● Behandlung mit Mitotan in den letzten 6 Monaten ● Kompression des Chiasma opticum mit Gesichtsfelddefekten ● Cushing Syndrom aufgrund von ektopischer ACTH Sekretion ● sekundärer Hypercortisolismus aufgrund von Tumoren der Nebenniere oder primärer bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie ● Syndrome, die eine Hormon-Überproduktion bewirken (z. B. <i>Carney Complex, McCune-Albright syndrome, multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1)</i>) ● <i>Glucocorticoid-remedial aldosteronism (GRA)</i> ● Hypothyreose ohne adäquate Substitution ● <i>major surgery</i> innerhalb des letzten Monats vor Beginn der Studie ● symptomatisches Gallensteinleiden ● Patienten mit medikamentös behandeltem Diabetes mellitus und HbA1c > 8% ● Gerinnungsstörungen (PT oder PTT mehr als 30 % über Normallimit) ● Antikoagulation, die PT oder PTT beeinflusst ● NYHA III-IV, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Tachykardie, signifikante Bradykardie, <i>advanced heart block</i>, akuter Myokardinfarkt innerhalb des letzten Jahres oder signifikante Beeinträchtigung der kardiovaskulären Funktion ● Risikofaktoren für Torsade de pointes (z. B. Baseline QTc > 480ms, Hypokaliämie, Long-QT-Syndrom in Familienanamnese, Begleitmedikation, die QT-Intervall verlängert) ● Lebererkrankungen wie Zirrhose, chronisch aktive oder chronisch persistierende Hepatitis, ALT/AST mehr als 2fach über oberer Normgrenze (<i>ULN, upper limit of normal</i>), Serumkreatinin > 2 x ULN, Serum-Bilirubin > 2 x ULN, Serum-Albumin < 0.67 x untere Normgrenze (<i>LLN, lower limit of normal</i>) ● Leukozyten < 3 x 10⁹/l; Hämoglobin < LLN; Thrombocyten < 100 x 10⁹/l ● Patienten mit bekannter oder vorheriger Erkrankung, die nach Ansicht des <i>investigator or the sponsor's medical monitor</i> mit der Studiendurchführung oder den Studienergebnissen interferieren könnte ● Schwangere oder Stillende, Frauen ohne adäquate Kontrazeption ● Immunschwäche, inklusive positive HIV-Test ● Alkohol- oder Drogenabusus in den letzten 6 Monaten ● Blutspende von ≥ 400 ml innerhalb der letzte 2 Monate ● Beteiligung an klinischer Studie innerhalb des letzten Monats
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • bereits erfolgte Therapie mit Pasireotid • bekannte Überempfindlichkeit gegen Somatostatin-Analoga • aktive maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre (Ausnahme Basalzellkarzinom und Karzinoma in situ der Zervix) • aktive oder vermutete akute oder chronische unkontrollierte Infektion • Non-Compliance in Anamnese oder als unzuverlässig eingeschätzt, bzw. nicht in der Lage, die gesamte Studie zu beenden
8	Prüfintervention	<p>Pasireotid 600 µg zweimal tgl. (b.i.d.) subkutan</p> <p><i>Hinweis:</i> Dosisescalierung bis 900 µg b.i.d. nach 3-monatiger doppel-blind Phase und Dosisreduktion bis 300µg b.i.d. jederzeit möglich (nach vorgegebenen Kriterien)</p>
9	Vergleichsintervention(en)	<p>Pasireotid 900 µg zweimal tgl. (b.i.d.) subkutan</p> <p><i>Hinweis:</i> Dosisescalierung bis 1200 µg b.i.d. nach 3-monatiger doppel-blind Phase und Dosisreduktion bis 300µg b.i.d. jederzeit möglich (nach vorgegebenen Kriterien)</p>
10	Prüfzentren	<p>53 Studienzentren</p> <p><i>Argentinien (3), Belgien (2), Brasilien (4), Kanada (3), China (3), Deutschland (3), Dänemark (2), Spanien (2), Finnland (1), Frankreich (7), Griechenland (1), Israel (2), Italien (7), Mexiko (2), Polen (1), Portugal (1), Türkei (2), USA (7)</i></p>
11	Randomisierung	<p>1:1 Randomisierung nach 30-tägiger Screening Periode mit Hilfe von einem IVRS (<i>interactive voice recognition system</i>). Blockrandomisierung 'by country'.</p>
12	Concealment, Maskierung der Randomisierung)	<p><i>'A patient randomization list was produced by the IVRS provider using a validated system that automates the random assignment of patient numbers to randomization numbers. These randomization numbers were linked to the different treatment groups, which in turn were linked to medication numbers. A separate medication randomization list was produced by or under responsibility of Novartis Drug Supply Management using a validated system that automates the random assignment of medication numbers to medication packs containing each of the study drugs.'</i></p>
13	Verblindung der Behandlung	<p>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</p> <p><input type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet <u>bis Monat 3</u></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Auswerter verblindet <u>bis Monat 6</u> (Zeitpunkt primäres Zielkriterium)</p> <p><input type="checkbox"/> Verblindung unklar</p>
14	Beobachtungsdauer	<ul style="list-style-type: none"> • 22.12.2006 erster Patient eingeschlossen, 17.3.2010 <i>data cut-off</i> • für alle Patienten 12 Monate, davon 3 Monate doppel-blind, ab Monat 6 offenes Design (vgl. Abbildung), zudem Daten für Patienten, die in die Verlängerungsphase eingetreten sind (bis <i>data cut-off</i>).

		 <p>1 For patients who had a baseline mUFC $\geq 2 \times$ ULN with a Month 3 mUFC $> 2 \times$ ULN or who had a baseline mUFC $< 2 \times$ ULN with a Month 3 mUFC $>$ baseline mUFC</p> <p>2 For patients who had a baseline mean UF $\geq 2 \times$ ULN with a Month 3 mUFC $\leq 2 \times$ ULN or who had a baseline mUFC $< 2 \times$ ULN with a Month 3 mUFC \leq baseline mUFC</p>
15	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>primäres Zielkriterium</p> <p>Anteil der Responder in beiden Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition Responder: Patient mit mittlerem freien Cortisol im Urin (mUFC) \leq oberer Normwert (ULN, upper limit of normal) nach 6-monatiger Behandlung und ohne Dosiserhöhung bis Monat 6¹ • Ermittlung des mUFC zur Baseline, Monat 3, Monat 6 und Monat 12 aus jeweils vier 24-Stunden Urin-Proben (the 4 urine samples were taken within 14 days of each other). Auswertung im Zentrallabor mit HPLC (high pressure liquid chromatography). • Normalwerte 30-145 nmol/24h (Methode und Normwerte übernommen aus Turpeinen et al. 1997). <p>¹If Month 6 mUFC was missing then it was imputed by the last available mUFC (of at least 3 specimens) between (and including) Month 3 and Month 6.</p>
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<p>sekundäre Zielkriterien</p> <p><i>Hinweis:</i> Die Ergebnisse der folgenden sekundären Zielkriterien finden sich im Datenextraktionsbogen in den Feldern 20 und 21.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptomatik (Blutdruck, Body mass index, Depression: The Beck depression inventory II (BDI-II), Hüftumfang, Gewicht, Gesichtsrötung, Hirsutismus (nur Frauen), supraklavikuläre und dorsale Fettpolster, Muskelkraft, Knochendichte, Körperzusammensetzung, Striae, Blutergüsse, Total Cholesterol, Triglyceride • Mittlere und mediane Reduktion von mUFC zu Monat 3, 6 und 12 • Effekt von Pasireotid auf Plasma-ACTH und Serum-Cortisol (prozentuale Veränderung von Baseline) Effekt von Pasireotid auf die Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit

		<p>Hinweis: Die Ergebnisse der folgenden Zielkriterien werden im Datenextraktionsbogen in Feld 20 <u>nicht</u> dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Ansprechen • Effekt auf Tumorzellen (mittels MRT) • Beurteilung der <i>censored-adjusted response</i> • Beurteilung der <i>pooled dose response</i> • Beurteilung der <i>response by dose group at intermediate visits</i> • Ermittlung der Pharmakokinetik • Identifizierung von patientenbedingten Faktoren, die die Pharmakokinetik beeinflussen • Erkundung möglicher Zusammenhänge zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	<p>Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ja, <u>allerdings nicht für Unterschiede zwischen den Dosisgruppen²</u></p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> keine Angabe</p> <p>²<i>An alternative hypothesis of 30% of patients achieving response was considered achievable based on results from an earlier study in this indication. Also, a response rate higher than 15% in this indication would provide significant clinical benefit to patients. Based on the null hypothesis of $p = 15\%$ and alternative hypothesis of $p = 30\%$, enrollment of 146 patients provided 87% power to demonstrate statistical significance.</i></p>
18	Statistische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Es war kein formaler statistischer Vergleich zwischen den Dosisgruppen geplant. • Die untere Grenze des 95 %igen Konfidenzintervalls beim primären Endpunkt innerhalb der Dosisgruppe musste größer sein als die vorab festgelegten 15 % um als Erfolg zu gelten. <p>Angaben zur statistischen Auswertung:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ITT-Analyse mit LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> per-Protokoll-Analyse (zusätzlich, hier im Bogen <u>nicht</u> dargestellt)</p> <p><input type="checkbox"/> direkter Vergleich der Behandlungsgruppen</p> <p><input type="checkbox"/> Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben</p> <p><input type="checkbox"/> präspezifizierte Subgruppenanalysen</p> <p><input type="checkbox"/> Interaktionstests</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben (<i>A <u>Wilcoxon rank-sum test</u> (based on a normal approximation) was performed to compare the between-group median baseline urinary free cortisol level, and a <u>Kolmogorov-Smirnov test</u> was performed to compare the between-group distributions of urinary free cortisol values.</i>)</p>

		Ergebnisse
19	Patientencharakteristika und -fluss	<p>Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen:</p> <p>X Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt</p> <p>X relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben</p> <p>Wesentliche allgemeine Patientencharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mittleres Alter der Patienten 40-41 Jahre • ca. ¾ der Patienten weiblich • 78,4 % Kaukasier, 31,5 % <i>Hispanic/Latino ethnicity</i> und 12,3 % <i>Chinese ethnicity</i> • 16,7 % (N=27) mit <i>de novo</i> Morbus Cushing • 79,0 % (N=128) mit chirurgischer Vorbehandlung des Morbus Cushing <p>Relevante Unterschiede zwischen den Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede im Gebrauch von vorheriger Medikation des Morbus Cushing. Niedriger in 600µg-Gruppe im Vergleich zur 900µg-Gruppe (43,9 vs. 52,5 %). • Sowohl der mittlere mUFC als auch der mediane mUFC bei Baseline in 600µg-Gruppe höher als in 900µg-Gruppe (mittlerer mUFC 1156 ± 2630 nmol/24h in 600µg-Gruppe, 782 ± 926 nmol/24h in 900µg-Gruppe; Median: 730 vs. 487 nmol/24h 487). <p>Patientenfluss und Studienausscheider („Drop-Outs“):</p> <p>X Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben</p> <p>X Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet</p> <p><input type="checkbox"/> bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten</p> <p>Screening von 329 Patienten, Randomisierung (nach wash-out-Phase) von 165 Patienten (davon 3 fehlerhaft, keine Gabe von Pasireotid), korrekt randomisiert 162 Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pasireotid 600 µg b.i.d. (83 Patienten, davon 82 behandelt) • Pasireotid 900 µg b.i.d. (82 Patienten, davon 80 behandelt) <p><u>Drop-Outs (Anzahl Pat. 600µg/900µg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 55 Patienten (34,0 %) bis Monat 6 (28/27) • weitere 29 (17,9 %) zwischen Monat 6 und 12 (15/14) • 78 Patienten (48,1 %) verbleiben bis Monat 12 (39/39).

		<p><u>Gründe für Drop-Outs bis Monat 12 (Anzahl Pat. 600µg/900µg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Adverse events</i> bei 28 Patienten (13/15) • nicht zufriedenstellender therapeutischer Effekt bei 41 Patienten (19/22) • Zustimmung zurückgezogen von 24 Patienten (13/11) • Protokollverletzung von 4 Patienten (4/0) 						
20	Ergebnisse	<p>Darstellung der Ergebnisse (primäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (Ein formaler statistischer Vergleich zwischen den Dosisgruppen war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt.):</p> <p><u>Anteil Response in beiden Gruppen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pasireotid 600 µg b.i.d.: 12 Patienten mit Response, 14,6 % (95 % KI: 7,0 %–22,3 %) • Pasireotid 900 µg b.i.d.: 21 Patienten mit Response, 26,3 % (95 % KI: 16,6 %–35,9 %) <p><u>Gesamt:</u> 33 Patienten mit Response, 20,4 % (95 % KI: 14,2 – 26,6 %)</p> <p><u>Subgruppenanalyse nach Baselinecharakteristika:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Response in % (600µg- / 900µg-Gruppe)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p><u>Krankheitsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>de novo</i> Morbus Cushing (N=27) <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • persistierender/rekurrierender Morbus Cushing (N = 135) </td> <td> <p>13,3 % (N = 22) / 16,7% (N = 2)</p> <p><u>Gesamt:</u> 14,8 % (N = 4)</p> <p>-----</p> <p>14,9 % (N = 10) / 27,9 % (N = 19)</p> <p><u>Gesamt:</u> 21,5 % (N = 29)</p> </td> </tr> <tr> <td> <p><u>vorherige medikamentöse Behandlung des Morbus Cushing:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Behandlung (N = 84) <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Behandlung (N = 78) </td> <td> <p>10,9 % (N = 5) / 23,7 % (N = 9)</p> <p><u>Gesamt:</u> 16,7 % (N = 14)</p> <p>-----</p> <p>19,4 % (N = 7) / 28,6 % (N = 12)</p> <p><u>Gesamt:</u> 24,4 % (N = 19)</p> </td> </tr> </tbody> </table>		Response in % (600µg- / 900µg-Gruppe)	<p><u>Krankheitsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>de novo</i> Morbus Cushing (N=27) <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • persistierender/rekurrierender Morbus Cushing (N = 135) 	<p>13,3 % (N = 22) / 16,7% (N = 2)</p> <p><u>Gesamt:</u> 14,8 % (N = 4)</p> <p>-----</p> <p>14,9 % (N = 10) / 27,9 % (N = 19)</p> <p><u>Gesamt:</u> 21,5 % (N = 29)</p>	<p><u>vorherige medikamentöse Behandlung des Morbus Cushing:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Behandlung (N = 84) <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Behandlung (N = 78) 	<p>10,9 % (N = 5) / 23,7 % (N = 9)</p> <p><u>Gesamt:</u> 16,7 % (N = 14)</p> <p>-----</p> <p>19,4 % (N = 7) / 28,6 % (N = 12)</p> <p><u>Gesamt:</u> 24,4 % (N = 19)</p>
	Response in % (600µg- / 900µg-Gruppe)							
<p><u>Krankheitsstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>de novo</i> Morbus Cushing (N=27) <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • persistierender/rekurrierender Morbus Cushing (N = 135) 	<p>13,3 % (N = 22) / 16,7% (N = 2)</p> <p><u>Gesamt:</u> 14,8 % (N = 4)</p> <p>-----</p> <p>14,9 % (N = 10) / 27,9 % (N = 19)</p> <p><u>Gesamt:</u> 21,5 % (N = 29)</p>							
<p><u>vorherige medikamentöse Behandlung des Morbus Cushing:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Behandlung (N = 84) <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Behandlung (N = 78) 	<p>10,9 % (N = 5) / 23,7 % (N = 9)</p> <p><u>Gesamt:</u> 16,7 % (N = 14)</p> <p>-----</p> <p>19,4 % (N = 7) / 28,6 % (N = 12)</p> <p><u>Gesamt:</u> 24,4 % (N = 19)</p>							

	<p><u>Alter < 65:</u></p> <p>15,4 % (N = 12) / 26.6 % (N = 21)</p> <p><u>Gesamt:</u> 21 % (N = 33)</p>										
	<p><u>Geschlecht:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: <p>15 % (N = 3) / 0 % (N = 0)</p> <p><u>Gesamt:</u> 8,3 % (N = 3)</p> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiblich: <p>14,5 % (N = 9) / 32,8 % (N = 21)</p> <p><u>Gesamt:</u> 23,8 % (N = 30)</p>										
	<p><u>Ethnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaukasier: <p>18,5 % (N = 12) / 24,4 % (N = 15)</p> <p><u>Gesamt:</u> 21,3 % (N = 27)</p> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oriental: <p>0 % (N = 0) / 40 % (N = 4)</p> <p><u>Gesamt:</u> 20 % (N = 4)</p>										
<p>Supportive Analysen (Monat 6):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>600µg-Gruppe (N = 82)</th> <th>900µg-Gruppe (N = 80)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Controlled responders (Month 6 mUFC ≤ ULN (regardless of whether a patient had a dose increase))</td> <td>15,9 % (N = 13) 95 %KI: 7,9-23,8</td> <td>28,8 % (N = 23) 95 %KI: 18,8-38,7</td> </tr> <tr> <td>Partially controlled responders (Month 6 mUFC > ULN but decreased by at least 50% from baseline)</td> <td>18,3 % (N = 15)</td> <td>12,5 % (N = 10)</td> </tr> </tbody> </table>				600µg-Gruppe (N = 82)	900µg-Gruppe (N = 80)	Controlled responders (Month 6 mUFC ≤ ULN (regardless of whether a patient had a dose increase))	15,9 % (N = 13) 95 %KI: 7,9-23,8	28,8 % (N = 23) 95 %KI: 18,8-38,7	Partially controlled responders (Month 6 mUFC > ULN but decreased by at least 50% from baseline)	18,3 % (N = 15)	12,5 % (N = 10)
	600µg-Gruppe (N = 82)	900µg-Gruppe (N = 80)									
Controlled responders (Month 6 mUFC ≤ ULN (regardless of whether a patient had a dose increase))	15,9 % (N = 13) 95 %KI: 7,9-23,8	28,8 % (N = 23) 95 %KI: 18,8-38,7									
Partially controlled responders (Month 6 mUFC > ULN but decreased by at least 50% from baseline)	18,3 % (N = 15)	12,5 % (N = 10)									

		Uncontrolled (<i>neither controlled nor partially controlled</i>)	65,9 % (N = 54)	58,8 % (N = 47)
Analysis of response at month 6 by baseline mUFC category				
		<i>mUFC</i> ≤ 5 x ULN: 25/92 Patienten (27.2 %)	<i>mUFC</i> > 5 x ULN: 5/ 61 Patienten (8.2 %)	
<p>Zusätzlicher Hinweis: A large proportion (> 90%) of patients who were uncontrolled at Month 1 and Month 2 remained uncontrolled at Month 6.</p> <p>Darstellung der Ergebnisse (Auswahl sekundärer Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (Ein formaler statistischer Vergleich zwischen den Dosisgruppen war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt.):</p> <p>Verbesserung der klinischen Zeichen und Symptomatik (zu Monat 6):</p>				
			600µg-Gruppe (N = 82)	900µg-Gruppe (N = 80)
			Mittelwert (Standard- abweichung)	Mittelwert (Standard- abweichung)
		Blutdruck (sitzend) Systolisch (mmHg) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-6,8 (19,35) N = 59 [132,0 ± 18,7]	-11,4 (15,92) N = 57 [132,0 ± 18,7]
		Blutdruck (sitzend) Diastolisch (mmHg) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-4,2 (13,54) N = 59 [85,7 ± 12,9]	-5,0 (11,56) N = 57 [87 ± 12,33]
		BMI (kg/m²) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-1,2 (1,64) N = 59 [30,4 ± 7,01]	-2,1 (1,72) N = 57 [30,2 ± 7,07]
		Gewicht (kg) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-3,1 (4,21) N = 59 [81,9 ± 22,43]	-5,7 (-4,62) N = 57 [81,3 ± 20,64]
		Hüftumfang (cm) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-1,9 (8,33) N = 53 [103,3 ± 18,32]	-3,4 (5,39) N = 54 [102,8 ± 17,73]

		Total Cholesterol (mmol/l) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-0,4 (1,24) N = 59 [5,9 ± 1,29]	-0,4 (0,99) N = 55 [5,7 ± 1,35]
		Triglyceride (mmol/l) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-0,0 (0,92) N = 59 [1,8 ± 0,88]	0,1 (1,00) N = 55 [1,9 ± 1,24]
		Beck Depressions-Inventar (BDI-II) (Selbstbeurteilungsinstrument, 21 Fragen, maximale Punktzahl 63) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-4,6 (9,49) N = 56 [19,0 ± 11,24]	-5,5 (8,81) N = 55 [17,9 ± 10,01]
		Ferriman-Galway hirsutism score (nur Frauen) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-0,9 (2,88) N = 44 [8,1 ± 6,05]	-2,4 (4,70) N = 47 [9,2 ± 7,67]
		Lumbar vertebrae (L1-L4) bone mineral density, mg/cm³ [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-0,0 (0,06) N = 47 [1,0 ± 0,16]	-0,01 (0,04) N = 39 [1,0 ± ,34]
		Proximal femur (total hip) bone mineral density, mg/cm³ [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-0,0 (0,07) N = 46 [0,9 ± 0,16]	-0,0 (0,05) N = 38 [0,9 ± 0,15]
		Body Composition: Region (% Fat) [Mittelwert zu Baseline ± SD]	-0,4 (3,77) N = 39 [41,6 ± 7,55]	-0,95 (4,06) N = 32 [40,5 ± 7,8]
		N = Anzahl Patienten, die Messungen für Baseline <u>und</u> Monat 6 haben Autoren: ...there was evidence of improvements in clinical signs and symptoms of Cushing's disease as well as in quality of life in both randomized groups. Overall the decreases in blood pressure and body weight were clinically meaningful.		

Anteil der Patienten mit Verbesserung der Symptome		
	600µg-Gruppe (N = 82) Anteil der Patienten mit Verbesserung der Symptome im Vgl. zu Baseline (Angabe in %)	900µg-Gruppe (N = 80) Anteil der Patienten mit Verbesserung der Symptome im Vgl. zu Baseline (Angabe in %)
Gesichtsrote (%)	18/49 (36,7 %)	28/47 (59,6 %)
Striae (%)	15/49 (30,6%)	8/45 (17,8 %)
Blutergüsse (%)	8/47 (17,0 %)	8/45 (17,8 %)
supraklavikuläre Fettpolster (%)	18/46 (39,1 %)	20/47 (42,6 %)
dorsale Fettpolster (%)	18/47 (38,3 %)	18/46 (39,1 %)
Muskelkraft (%)	6/55 (10,9 %)	5/55 (9,1 %)
N = Anzahl Patienten, die Messungen für Baseline <u>und</u> Monat 6 haben		
Reduktion von mUFC Monate 3, 6 und 12 (im Vgl. zu Baseline):		
	600µg-Gruppe (N)	900µg-Gruppe (N)
Baseline nmol/24h (mean±SD)	1156 ± 2630 (77)	782 ± 926 (76)
Baseline nmol/24h (median)	730,0	487,0
Change zu Monat 3 (mean±SD, prozent. Änderung)	-375,8 ± 631,07 (61) -35,5 %	-343,4 ± 485,48 (62) -42,6 %
Change zu Monat 3 (median, prozent. Änderung)	-288,8 -51,5 %	-210,8 -49,5 %
Change zu Monat 6 (mean±SD, prozent. Änderung)	-463,4 ± 826,9 (52) -27,5 %	-364,9 ± 555,87 (51) -48,4 %
Change zu Monat 6 (median, prozent. Änderung)	-368,3 -47,9 %	-217,8 -47,9 %
Change zu Monat 12 (mean±SD, prozent. Änderung)	-572,6 ± 941,44 (37) -41,3 %	-350,7 ± 380,25 (35) -54,5 %
Change zu Monat 12 (median, prozent. Änderung)	-379,0 -67,6 %	-256,0 -62,4 %

Effekt von Pasireotid auf das mittlere Plasma-ACTH (Vgl. zu Baseline):

	600µg-Gruppe (N)	900µg-Gruppe (N)
Baseline pmol/l (mean ± SD)	15,9 ± 14,45 (82)	14,6 ± 7,73 (80)
Change zu Monat 3 (mean ± SD, prozent. Änderung)	-2,3 ± 6,92 (69) -9,2 %	-2,8 ± 5,08 (67) -16,3 %
Change zu Monat 6 (mean ± SD, prozent. Änderung)	-2,6 ± 6,52 (58) -8,4 %	-3,0 ± 5,27 (56) -17,3 %
Change zu Monat 12 (mean ± SD, prozent. Änderung)	-3,9 ± 10,34 (39) -7,4 %	-4,1 ± 5,09 (39) -26,5 %

Effekt von Pasireotid auf den mittleren Serum-Cortisolspiegel (Vgl. zu Baseline):

	600µg-Gruppe (N)	900µg-Gruppe (N)
Baseline nmol/l (mean±SD)	737,7 ± 209,03 (82)	708,6 ± 211,35 (80)
Change zu Monat 3 (mean±SD, prozent. Änderung)	-48,2 ± 219,43 (70) -2,6 %	-88,1 ± 219,33 (67) -2,6 %
Change zu Monat 6 (mean±SD, prozent. Änderung)	-70,2 ± 189,61 (59) -5,6 %	-99,6 ± 267,69 (57) -9,3 %
Change zu Monat 12 (mean±SD, prozent. Änderung)	-108,6 ± 230,39 (39) -11,6 %	-131,7 ± 200,57 (38) -15,2 %

Lebensqualität

ermittelt mit (neuem) krankheitsspezifischem HRQL-Fragebogen (*health related quality of life questionnaire*) nach Webb, et al. 2008 (eine Domäne mit 12 Items, der Score geht von 0 bis 100; dabei zeigen höhere Werte eine bessere Lebensqualität an).

	600µg-Gruppe (N)	900µg-Gruppe (N)
Baseline (mean±SD)	41,6 ± 20,41 (N = 81)	40,5 ± 20,11 (N = 78)
Monat 6 (mean±SD)	48,7 ± 21,08 (N = 56)	52,0 ± 19,11 (N = 56)
Monat 12 (mean±SD)	50,0 ± 20,32 (N = 37)	54,8 ± 18,87 (N = 39)

		Beide Dosisgruppen zeigten Verbesserungen des Scores zum Zeitpunkt Monat 6 und Monat 12 (vgl. Tabelle), allerdings fehlen Angaben zu den Drop-Outs, die zum Monat 12 insgesamt 51,9 % betragen.																																										
21	Unerwünschte Therapiewir- kungen	<p>Allgemeine Informationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 98,1 % der Patienten hatten mind. ein <i>adverse event</i> (AE) bis <i>data cut-off</i>. • 95,7 % der Patienten hatten mind. ein AE mit dem Verdacht auf Assoziation mit der Studienmedikation. • Die häufigsten AEs (> 15 % der Patienten) waren Durchfall, Übelkeit, Hyperglykämie, Gallensteinleiden, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Müdigkeit (<i>fatigue</i>) und Diabetes mellitus. • Es wurden keine Todesfälle beobachtet. • Studienabbruch wegen AE bei 28 Patienten (17,3 %) <p><u>Vergleich Dosisgruppen (Auswahl; Hinweis: bis data cut-off)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>600µg-Gruppe in % (N)</th> <th>900µg-Gruppe in % (N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mind.1 <i>adverse event</i></td> <td>97,6 (80)</td> <td>98,8 (79)</td> </tr> <tr> <td>mind.1 <i>adverse event</i> (assoziiert mit AM)</td> <td>96,3 (79)</td> <td>95,0 (76)</td> </tr> <tr> <td><i>Serious adverse event</i></td> <td>23,2 (19)</td> <td>26,3 (21)</td> </tr> <tr> <td><i>Serious adverse event</i> (assoziiert mit AM)³</td> <td>8,5 (7)</td> <td>15 (12)</td> </tr> <tr> <td>Durchfall</td> <td>58,5 (48)</td> <td>57,5 (46)</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit</td> <td>46,3 (38)</td> <td>57,5 (46)</td> </tr> <tr> <td>Hyperglykämie (alle Grade)</td> <td>37,8 (31)</td> <td>42,5 (34)</td> </tr> <tr> <td>Hyperglykämie (Grad 3 und 4)</td> <td>9,8 (8)</td> <td>16,3 (13)</td> </tr> <tr> <td>Gallensteinleiden</td> <td>30,5 (25)</td> <td>30,0 (24)</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen</td> <td>28,0 (23)</td> <td>28,8 (23)</td> </tr> <tr> <td>Bauchschmerzen</td> <td>23,2 (19)</td> <td>25,0 (20)</td> </tr> <tr> <td>Müdigkeit (<i>fatigue</i>)</td> <td>14,6 (12)</td> <td>23,8 (19)</td> </tr> <tr> <td><i>Asthenia</i></td> <td>15,9 (13)</td> <td>6,3 (5)</td> </tr> </tbody> </table>		600µg-Gruppe in % (N)	900µg-Gruppe in % (N)	mind.1 <i>adverse event</i>	97,6 (80)	98,8 (79)	mind.1 <i>adverse event</i> (assoziiert mit AM)	96,3 (79)	95,0 (76)	<i>Serious adverse event</i>	23,2 (19)	26,3 (21)	<i>Serious adverse event</i> (assoziiert mit AM) ³	8,5 (7)	15 (12)	Durchfall	58,5 (48)	57,5 (46)	Übelkeit	46,3 (38)	57,5 (46)	Hyperglykämie (alle Grade)	37,8 (31)	42,5 (34)	Hyperglykämie (Grad 3 und 4)	9,8 (8)	16,3 (13)	Gallensteinleiden	30,5 (25)	30,0 (24)	Kopfschmerzen	28,0 (23)	28,8 (23)	Bauchschmerzen	23,2 (19)	25,0 (20)	Müdigkeit (<i>fatigue</i>)	14,6 (12)	23,8 (19)	<i>Asthenia</i>	15,9 (13)	6,3 (5)
	600µg-Gruppe in % (N)	900µg-Gruppe in % (N)																																										
mind.1 <i>adverse event</i>	97,6 (80)	98,8 (79)																																										
mind.1 <i>adverse event</i> (assoziiert mit AM)	96,3 (79)	95,0 (76)																																										
<i>Serious adverse event</i>	23,2 (19)	26,3 (21)																																										
<i>Serious adverse event</i> (assoziiert mit AM) ³	8,5 (7)	15 (12)																																										
Durchfall	58,5 (48)	57,5 (46)																																										
Übelkeit	46,3 (38)	57,5 (46)																																										
Hyperglykämie (alle Grade)	37,8 (31)	42,5 (34)																																										
Hyperglykämie (Grad 3 und 4)	9,8 (8)	16,3 (13)																																										
Gallensteinleiden	30,5 (25)	30,0 (24)																																										
Kopfschmerzen	28,0 (23)	28,8 (23)																																										
Bauchschmerzen	23,2 (19)	25,0 (20)																																										
Müdigkeit (<i>fatigue</i>)	14,6 (12)	23,8 (19)																																										
<i>Asthenia</i>	15,9 (13)	6,3 (5)																																										

		<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Diabetes mellitus</td> <td>15,9 (13)</td> <td>20,0 (16)</td> </tr> <tr> <td>Irritationen an der Injektionsstelle</td> <td>13,4 (11)</td> <td>16,3 (13)</td> </tr> <tr> <td>Erhöhung von > 30 ms in QTcF⁴ / Erhöhung von > 60 ms in QTcF</td> <td>29,9 (25) / 2,6 (2)</td> <td>37,8 (30) / 4,1 (3)</td> </tr> <tr> <td>Bradykardie</td> <td>18,3 (15)</td> <td>10,0 (8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>³ <u>Davon:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Patienten <i>glucose-related serious adverse event</i> (5 Diabetes mellitus, 4 Hyperglykämien) • 4 Patienten mit Gallensteinleiden (benötigten Intervention oder Krankenhausaufenthalt). <p>⁴ <i>QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula</i></p>	Diabetes mellitus	15,9 (13)	20,0 (16)	Irritationen an der Injektionsstelle	13,4 (11)	16,3 (13)	Erhöhung von > 30 ms in QTcF ⁴ / Erhöhung von > 60 ms in QTcF	29,9 (25) / 2,6 (2)	37,8 (30) / 4,1 (3)	Bradykardie	18,3 (15)	10,0 (8)
Diabetes mellitus	15,9 (13)	20,0 (16)												
Irritationen an der Injektionsstelle	13,4 (11)	16,3 (13)												
Erhöhung von > 30 ms in QTcF ⁴ / Erhöhung von > 60 ms in QTcF	29,9 (25) / 2,6 (2)	37,8 (30) / 4,1 (3)												
Bradykardie	18,3 (15)	10,0 (8)												
22	Fazit der Autoren	---												
23	Abschließende Bewertung	<p>1. Interne Validität (<i>risk of bias</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es fehlt eine eigentliche Kontrollgruppe (bei fehlender anderer AM-Zulassung für untersuchte Indikation). • Eine konfirmatorische Prüfung der Überlegenheit einer Dosierung über die Andere war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt. • Es handelt sich bei der Studie um eine zweiarmige Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe mit einem „Vorher-Nachher-Vergleich“ innerhalb der jeweiligen Dosisgruppe. <p>(bitte ankreuzen, wenn zutreffend)</p> <p>ja / unklar / nein</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> adäquate Randomisierungssequenz (<i>adequate sequence generation</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> verdeckte Zuordnung (<i>allocation concealment</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Verblindung (Behandler und Patienten)</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Verblindung (Auswerter)</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> unvollständige Outcome-Daten begründet (<i>incomplete outcome data addressed</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> selektives Berichten von Ergebnissen vermieden (<i>free of selective reporting</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hinweis auf anderen Bias nicht vorhanden (<i>free of other bias</i>)</p>												

	<p>sonstige methodische Probleme: (bitte erläutern)</p> <p>Auf eine Darstellung des Verzerrungspotentials anlehnend an dem Risk of Bias Tool (siehe oben) wurde verzichtet, da es sich um eine nicht kontrollierte bzw. nicht-vergleichende Studie handelt. Für diese Studientypen wird in der Regel von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.</p> <p>2. Externe Validität / Übertragbarkeit:</p>
--	---