

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Pasireotid

Vom 6. Dezember 2012

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	2
1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	7
4. Verfahrensablauf	8
5. Beschluss.....	10
6. Anhang.....	15
6.1 Veröffentlichungen im Bundesanzeiger	15
B. Bewertungsverfahren	18
1. Bewertungsgrundlagen	18
2. Bewertungsentscheidung.....	18
2.1 Nutzenbewertung.....	18
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	24
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	25
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	25
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	26
5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	26
5.2 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).....	50
5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	57
5.4 Stellungnahme Prof. Reincke, Klinikum der Universität München	69
D. Anlagen.....	74
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	74

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel, §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pasireotid ist der 15. Juni 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO am 15. Juni 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Pasireotid zur Behandlung von Morbus Cushing ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2012 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Pasireotid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie B2305 vor und der die Zulassung unterstützenden Studie B2208 (Proof-Of-Concept-Studie) und deren Verlängerung B2208E1. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid wird die Studie B2305 zugrunde gelegt. Bei Studie B2305 handelt es sich um eine randomisierte zweiarmige verblindete Phase-III-Studie ohne Kontrollgruppe. In den beiden Studienarmen wurde Pasireotid in zwei unterschiedlichen Dosierungen geprüft: zweimal täglich je 0,6 Milligramm (1,2 mg Tagesdosis, „1,2 mg-

Gruppe“) sowie zweimal täglich je 0,9 Milligramm (1,8 mg Tagesdosis, „1,8 mg-Gruppe“). Das Fehlen einer Kontrollgruppe führt zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Eine weitere wichtige Limitation der Aussagekraft der Studie hinsichtlich der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens stellt die hohe Rate an Studienabbrüchen dar (nach 6-monatiger Pasireotid-Behandlung: 34 % und nach 12-monatiger Pasireotid-Behandlung über 50 %). Darüber hinaus lagen zum Zeitpunkt der Datenerhebung des primären Endpunktes (nach 6-monatiger Behandlung mit Pasireotid) für die Morbiditätsendpunkte „Blutdruck“, „LDL-Cholesterin“, „Körpergewicht“, „Depression“, sowie für den Endpunkt „Lebensqualität“ Ergebnisse für eine jeweils unterschiedliche Anzahl von Patienten vor.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist, liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt "Morbidität") erreicht wird.

Mortalität

In der Studie B2305 traten keine Todesfälle auf. Der Endpunkt „Mittleres freies Cortisol im Urin (mUFC)“ ist als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht ausreichend validiert. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ können nicht getroffen werden.

Morbidität

Mittleres freies Cortisol im Urin

In Betrachtung des Endpunktes „Morbidität“ wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid als gering. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung des mUFC erreicht wird.

Eine dauerhafte Senkung des pathologisch erhöhten Serum-Cortisolspiegels, erfasst über die Messung des mUFC, ist patientenrelevant.

Aufgrund der begrenzten Studiendauer liegen keine Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effektes zeigen und eine Bewertung von Pasireotid für die Langzeitanwendung zulassen.

Des Weiteren spricht ein hoher Anteil an Patienten nicht oder nicht ausreichend auf die Therapie mit Pasireotid an (Non-Responder). Neben dem Auftreten unerwünschter Ereignisse war ein nicht befriedigendes Therapieansprechen der häufigste Grund für einen Studienabbruch gemäß Intention-To-Treat-Prinzip. Die Studienabbruchrate war auffallend hoch.

In Hinblick auf die Dimension Morbidität liegen für Pasireotid darüber hinaus Daten zu den Endpunkten „Blutdruck“, „LDL-Cholesterin“ und „Körpergewicht“ sowie zu dem Endpunkt „Depression“ vor. Der Ausgangswert wird durch die Gesamtpopulation gebildet (1,2 mg-Gruppe: 82 Patienten bzw. 1,8 mg-Gruppe: 80 Patienten; für den Endpunkt „Depression“ lag nur für 77 Patienten ein Ausgangswert vor). Für die 6-Monatswerte wurden nur die Patienten in die Auswertung übernommen, für die sowohl ein Ausgangswert, als auch ein 6-Monatswert vorliegt. Den Daten ist nicht zu entnehmen, ob der mittlere Ausgangswert auch für die jeweilige Patientengruppe mit 6-Monatswert repräsentativ ist. Aufgrund der hohen Studienabbruchquote und der Verletzung des Intention-To-Treat-Prinzips mit zusätzlichem Fehlen einer adäquaten Ersetzungsstrategie ist das Verzerrungspotential für die entsprechenden Endpunkte als sehr hoch einzuschätzen und lässt keine validen Aussagen zu.

Valide Aussagen zur Korrelation zwischen dem klinischen mUFC-Ansprechen (Responder, Reduzierer, Non-Responder) und den sekundären Morbiditätsparametern können auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht getroffen werden.

Blutdruck, LDL-Cholesterin

Die Endpunkte „Blutdruck“ und „LDL-Cholesterin“ stellen Surrogatendpunkte dar, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Die Validität für patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für diese Endpunkte nicht ausreichend belegt. Folglich ist die Verwertung dieser Endpunkte für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid nicht möglich.

Körpergewicht

In Bezug auf den Endpunkt „Körpergewicht“ ist bei Morbus Cushing die krankheitstypisch veränderte Fettverteilung sowie die Abnahme der Muskelmasse von größerer Bedeutung als das absolute Körpergewicht. In der Studie B2305 wurden zur Erfassung dieser Symptomatik zusätzliche Endpunkte erhoben (Body-Mass-Index, Hüftumfang, supraklavikuläre und dorsale Fettpolster, Muskelkraft, Körperzusammensetzung). Die therapeutische Relevanz der Ergebnisse zu diesen Endpunkten ist jedoch aufgrund der Tatsache, dass nicht für alle für die Auswertung zur Verfügung stehenden Patienten (59 bzw. 57 Patienten) Ergebnisse für die jeweiligen Endpunkte vorliegen, sowie aufgrund der Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte nur eingeschränkt beurteilbar.

Depression

Der Endpunkt „Depression“ wurde als patientenberichteter Endpunkt über einen Patientenfragebogen erfasst (BDI (Beck Depressions-Inventar)-II-Testverfahren, maximale Gesamtpunktzahl: 63 Punkte). Der nach 6 Monaten berichtete Wert ist um durchschnittlich 4,6 Punkte (1,2 mg-Gruppe) bzw. 5,5 Punkte (1,8 mg-Gruppe) geringer als der Ausgangswert. Die klinische Relevanz der Abnahme der BDI-II-Punktwerte ist aufgrund der genannten Limitationen der Studie B2305 nicht zu beurteilen. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für den Endpunkt „Depression“ daher nicht bewertbar.

Lebensqualität

Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität liegen für Pasireotid Daten des Patientenfragebogens CushingQoL (Quality-Of-Life) vor, einem neuen krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogen, der in dieser Studie erstmals verwendet wurde (maximale Gesamtpunktzahl: 100 Punkte). Der nach 6 Monaten berichtete CushingQoL-Wert (es liegen für jeweils 56 Patienten Daten vor) ist um durchschnittlich 7,1 Punkte (1,2 mg-Gruppe) bzw. 11,5 Punkte (1,8 mg-Gruppe) höher als der durchschnittliche Ausgangswert

von 41,6 bzw. 40,5 Punkten (es liegen für 81 bzw. 78 Patienten Daten vor). Die klinische Relevanz der Differenz der CushingQoL-Punktwerte ist aufgrund der genannten Limitationen der Studie B2305 (insbesondere Fehlen einer Kontrollgruppe und hohe Abbruchrate) nicht zu beurteilen. Die vorliegenden Daten reichen nicht aus, um den Mindestwert für eine klinisch relevante Veränderung zu beurteilen. Die postulierte minimale klinisch relevante Veränderung von 10,1 Punkten (Nelson, 2012) basiert auf der Zulassungsstudie B2305 selbst und leitet sich lediglich aus der Standardabweichung der Messwerte der Patienten ab. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für den Endpunkt „Lebensqualität“ daher nicht bewertbar.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Pasireotid stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. In der Studie B2305 kam es bei 98,1 Prozent der Patienten zu mindestens einem unerwünschten Ereignis und etwa ein Viertel der Patienten waren von mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen. 17,3 Prozent der Patienten brachen die Behandlung mit Pasireotid aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Am häufigsten traten gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, insbesondere Durchfall und Übelkeit, sowie Hyperglykämien und Gallensteine auf.

Vor dem Hintergrund des bei Morbus Cushing erhöhten Diabetes- und kardialen Risikos bzw. bereits vorliegenden entsprechenden Komorbiditäten ist das in der Studie B2305 beobachtete häufige Auftreten von Hyperglykämien und von Diabetes mellitus (13 % bzw. 7 %) sowie von kardialen unerwünschten Ereignissen (QT-Verlängerung bei 3,7 % und Sinus-Bradykardie bei 4,3 % der Patienten) kritisch zu bewerten. Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse ist aufgrund der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Pasireotid keine nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Normalisierung bzw. Verringerung des pathologisch erhöhten Cortisolspiegels werden als geringer Zusatznutzen gewertet. Allerdings spricht ein hoher Anteil an Patienten nicht oder nicht ausreichend auf die Therapie mit Pasireotid an (Non-Responder) oder bricht die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Das Auftreten von Hyperglykämien, Diabetes mellitus und kardialen unerwünschten Ereignissen ist kritisch zu bewerten.

Aufgrund der begrenzten Studiendauer liegen keine Daten vor, die die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid für die Langzeitanwendung zulassen. Die Ergebnisse zur Morbidität werden als eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens beurteilt, da eine Verringerung des mUFC erreicht wird.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Pasireotid fest.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 160 bis 360 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Seltenheit und Besonderheit der Erkrankung muss die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pasireotid durch einen mit dem Krankheitsbild erfahrenen Endokrinologen oder durch einen in der Behandlung des Morbus Cushing in sonstiger Weise vergleichbar qualifizierten Arzt erfolgen. Im Sinne eines Regel-Ausnahme-Prinzips trägt die in begründeten Einzelfällen ermöglichte Einleitung und Überwachung der Behandlung durch einen „in sonstiger Weise in der Behandlung des Morbus Cushing vergleichbar qualifizierten Arzt“ anstelle eines „in der Behandlung des Morbus Cushing erfahrenen Endokrinologen“ der Versorgungssituation des sehr seltenen Morbus Cushing in spezialisierten Zentren Rechnung. An die „vergleichbare Qualifikation“ sind hohe Anforderungen zu stellen.

Zwei Monate nach Beginn der Behandlung mit Pasireotid sollte entsprechend der Beurteilung des klinischen Nutzens entschieden werden, ob die Behandlung fortgeführt oder abgesetzt wird.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2012).

Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Anfangsdosierung für Pasireotid beträgt entsprechend der Fachinformation zweimal täglich je 0,6 mg; abhängig vom Therapieansprechen kann eine Dosiserhöhung auf zweimal täglich je 0,9 mg in Betracht gezogen werden. Der Kostenangabe für die Behandlung mit Pasireotid werden die Dosierungen von jeweils zweimal täglich 0,6 mg (1,2 mg Tagesdosis) und 0,9 mg (1,8 mg Tagesdosis) zugrunde gelegt. Beide Wirkstärken werden zum gleichen Preis angeboten.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Mai 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. Juni 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Pasireotid ist der 15. Juni 2012.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. September 2012 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Oktober 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Oktober 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. November 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	4. September 2012	Beratung zum Verfahren der Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2012	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	16. Oktober 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Oktober 2012 13. November 2012 20. November 2012	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Dezember 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pasireotid

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2012 (BAnz AT 24.12.2012 B5), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pasireotid wie folgt ergänzt:

Pasireotid

Beschluss vom: 6. Dezember 2012
In Kraft getreten am: 6. Dezember 2012
BAnz AT 24.12.2012 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Signifor[®] 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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (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. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Pasireotid 1,2 mg-Tagesdosis		Pasireotid 1,8 mg-Tagesdosis	
Mortalität			
entfällt (kein Ereignis aufgetreten)			
Morbidität			
Anteil Responder: mUFC ≤ ULN ohne Dosiserhöhung²			
N = 82	n = 12 (14,6 %) [95 %-KI 7,0; 22,3 %]	N = 80	n = 21 (26,3 %) [95 %-KI 16,6; 35,9 %]
Anteil Reduzierer: mUFC > ULN, aber mindestens 50 % Reduktion des Ausgangswerts²			
N = 82	n = 15 (18,3 %)	N = 80	n = 10 (12,5 %)
Medianer mUFC-Ausgangswert³			
N = 77	730,0 nmol/24h	N = 76	487,0 nmol/24h
Mediane Änderung des mUFC im Vergleich zum Ausgangswert^{2,3}			
N = 52	-368,3 nmol/24h (-47,9 %)	N = 51	-217,8 nmol/24h (-47,9 %)
Blutdruck im Sitzen systolisch: mittlere Änderung im Vergleich zum mittleren Ausgangswert^{2,3}			
N = 59	-6,8 mmHg (SD = 19,35)	N = 57	-11,4 (SD = 15,92)
N = 82	Ausgangswert: 132,0 (SD = 18,70)	N = 80	Ausgangswert: 135,0 (SD = 20,17)
Blutdruck im Sitzen diastolisch: mittlere Änderung im Vergleich zum mittleren Ausgangswert^{2,3}			
N = 59	-4,2 mmHg (SD = 13,54)	N = 57	-5,0 mmHg (SD = 11,56)
N = 82	Ausgangswert: 85,7 (SD = 12,90)	N = 80	Ausgangswert: 87,0 (SD = 12,33)
LDL-Cholesteroll^{2,3}			
Gesamtzahlenwerte nicht angegeben / keine statistische Gesamtauswertung durchgeführt			
Körpergewicht: mittlere Änderung im Vergleich zum mittleren Ausgangswert^{2,3}			
N = 59	-3,1 kg (SD = 4,21)	N = 57	-5,7 kg (SD = 4,62)
N = 82	Ausgangswert: 81,9 (SD = 22,43)	N = 80	Ausgangswert: 81,3 (SD = 20,64)
Beck-Depressions-Inventar: mittlere Änderung im Vergleich zum mittleren Ausgangswert^{2,3}			
N = 56	-4,6 Punkte (SD = 9,49)	N = 55	-5,5 Punkte (SD = 8,81)
N = 82	Ausgangswert: 19,0 (SD = 11,24)	N = 77	Ausgangswert: 17,9 (SD = 10,01)

Pasireotid 1,2 mg-Tagesdosis		Pasireotid 1,8 mg-Tagesdosis	
Lebensqualität			
CushingQoL-Fragebogen: mittlerer Ausgangswert			
N = 81	41,6 Punkte (SD = 20,41)	N = 78	40,5 Punkte (SD = 20,11)
CushingQoL-Fragebogen: mittlerer Wert nach 6-monatiger-Behandlung ³			
N = 56	48,7 Punkte (SD = 21,08)	N = 56	52,0 Punkte (SD = 19,11)
Nebenwirkungen⁴			
UE			
N = 82	n = 80 (97,6 %)	N = 80	n = 79 (98,8 %)
SUE			
N = 82	n = 19 (23,2 %)	N = 80	n = 21 (26,3 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE			
N = 82	n = 13 (15,9 %)	N = 80	n = 15 (18,8 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse			
gastrointestinale Ereignisse: Durchfall, Übelkeit (alle Grade)			
N = 82	Durchfall: n = 48 (58,5 %) Übelkeit: n = 38 (46,3 %)	N = 80	Durchfall: n = 46 (57,5 %) Übelkeit: n = 46 (57,5 %)
Gallensteinleiden (Cholelithiasis)			
N = 82	n = 25 (30,5 %)	N = 80	n = 24 (30,0 %)
Hyperglykämien			
N = 82	alle Grade: n = 31 (37,8 %) CTCAE 3 oder 4: n = 8 (9,8 %)	N = 80	alle Grade: n = 34 (42,5 %) CTCAE 3 oder 4: n = 13 (16,3 %)
Irritationen an der Injektionsstelle			
N = 82	n = 11 (13,4 %)	N = 80	n = 13 (16,3 %)

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI = Konfidenzintervall, mUFC = mittleres freies Cortisol im 24-Stunden-Urin, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt, SD = Standardabweichung, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normwert)

¹ Daten aus der Studie B2305 aus der Nutzenbewertung des G-BA.

² Zum Zeitpunkt der Datenerhebung des primären Endpunktes, d.h. nach 6-monatiger Behandlung.

³ Den Daten ist nicht zu entnehmen, ob der mittlere Ausgangswert auch für die jeweilige Patientengruppe mit 6-Monatswert repräsentativ ist. Aufgrund der hohen Studienabbruchquote und der Verletzung des Intention-To-Treat-Prinzips mit zusätzlichem Fehlen einer adäquaten Ersetzungsstrategie ist das Verzerrungspotential für die entsprechenden Endpunkte als sehr hoch einzuschätzen.

⁴ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 160 bis 360 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Signifor® (Wirkstoff: Pasireotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. November 2012): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pasireotid muss durch einen in der Behandlung des Morbus Cushing erfahrenen Endokrinologen oder durch einen in der Behandlung des Morbus Cushing in sonstiger Weise vergleichbar qualifizierten Arzt erfolgen.

Zwei Monate nach Beginn der Behandlung mit Pasireotid sollte entsprechend der Beurteilung des klinischen Nutzens entschieden werden, ob die Behandlung fortgeführt oder abgesetzt wird.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pasireotid	2 x täglich, subkutane Injektion	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) ¹	Menge pro Packung (Ampullen) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Ampullen)
Pasireotid	0,6 bzw. 0,9	30	730

¹ Die empfohlene Anfangsdosierung laut Fachinformation beträgt zweimal täglich je 0,6 mg; abhängig vom Therapieansprechen kann eine Dosiserhöhung auf zweimal täglich je 0,9 mg in Betracht gezogen werden.

² Jeweils größte Packung (30 Ampullen).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pasireotid 0,6 mg Pasireotid 0,9 mg	2.525,03 €	2.200,79 € [2,05 € ² ; 322,19 € ³]

¹ Jeweils größte Packung (30 Ampullen). Beide Wirkstärken werden zum gleichen Preis angeboten.

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 15.10.2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pasireotid	53.552,56 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Dezember 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichungen im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 21. Januar 2013
BAnz AT 21.01.2013 B3
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pasireotid**

Vom 6. Dezember 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. November 2012 (BAnz AT 24.12.2012 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pasireotid wie folgt ergänzt:

Pasireotid

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Signifor[®] 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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (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. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Pasireotid 1,2 mg-Tagesdosis		Pasireotid 1,8 mg-Tagesdosis	
Mortalität			
entfällt (kein Ereignis aufgetreten)			
Morbidität			
Anteil Responder: mUFC ≤ ULN ohne Dosiserhöhung ²			
N = 82	n = 12 (14,6 %) [95 %-KI 7,0; 22,3 %]	N = 80	n = 21 (26,3 %) [95 %-KI 16,6; 35,9 %]
Anteil Reduzierer: mUFC > ULN, aber mindestens 50 % Reduktion des Ausgangswerts ²			
N = 82	n = 15 (18,3 %)	N = 80	n = 10 (12,5 %)
Medianer mUFC-Ausgangswert ³			
N = 77	730,0 nmol/24h	N = 76	487,0 nmol/24h
Mediane Änderung des mUFC im Vergleich zum Ausgangswert ^{2,3}			
N = 52	-368,3 nmol/24h (-47,9 %)	N = 51	-217,8 nmol/24h (-47,9 %)
Blutdruck im Sitzen systolisch: mittlere Änderung im Vergleich zum mittleren Ausgangswert ^{2,3}			
N = 59	-6,8 mmHg (SD = 19,35)	N = 57	-11,4 (SD = 15,92)
N = 82	Ausgangswert: 132,0 (SD = 18,70)	N = 80	Ausgangswert: 135,0 (SD = 20,17)
Blutdruck im Sitzen diastolisch: mittlere Änderung im Vergleich zum mittleren Ausgangswert ^{2,3}			
N = 59	-4,2 mmHg (SD = 13,54)	N = 57	-5,0 mmHg (SD = 11,56)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infolseite.



Pasireotid 1,2 mg-Tagesdosis		Pasireotid 1,8 mg-Tagesdosis	
N = 82	Ausgangswert: 85,7 (SD = 12,90)	N = 80	Ausgangswert: 87,0 (SD = 12,33)
LDL-Cholesteroll ^{2,3}			
Gesamtzahlenwerte nicht angegeben/keine statistische Gesamtauswertung durchgeführt			
Körpergewicht: mittlere Änderung im Vergleich zum mittleren Ausgangswert ^{2,3}			
N = 59	-3,1 kg (SD = 4,21)	N = 57	-5,7 kg (SD = 4,62)
N = 82	Ausgangswert: 81,9 (SD = 22,43)	N = 80	Ausgangswert: 81,3 (SD = 20,64)
Beck-Depressions-Inventar: mittlere Änderung im Vergleich zum mittleren Ausgangswert ^{2,3}			
N = 56	-4,6 Punkte (SD = 9,49)	N = 55	-5,5 Punkte (SD = 8,81)
N = 82	Ausgangswert: 19,0 (SD = 11,24)	N = 77	Ausgangswert: 17,9 (SD = 10,01)
Lebensqualität			
CushingQoL-Fragebogen: mittlerer Ausgangswert			
N = 81	41,6 Punkte (SD = 20,41)	N = 78	40,5 Punkte (SD = 20,11)
CushingQoL-Fragebogen: mittlerer Wert nach 6-monatiger-Behandlung ³			
N = 56	48,7 Punkte (SD = 21,08)	N = 56	52,0 Punkte (SD = 19,11)
Nebenwirkungen⁴			
UE			
N = 82	n = 80 (97,6 %)	N = 80	n = 79 (98,8 %)
SUE			
N = 82	n = 19 (23,2 %)	N = 80	n = 21 (26,3 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE			
N = 82	n = 13 (15,9 %)	N = 80	n = 15 (18,8 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse			
gastrointestinale Ereignisse: Durchfall, Übelkeit (alle Grade)			
N = 82	Durchfall: n = 48 (58,5 %) Übelkeit: n = 38 (46,3 %)	N = 80	Durchfall: n = 46 (57,5 %) Übelkeit: n = 46 (57,5 %)
Gallensteinleiden (Cholelithiasis)			
N = 82	n = 25 (30,5 %)	N = 80	n = 24 (30,0 %)
Hyperglykämien			
N = 82	alle Grade: n = 31 (37,8 %) CTCAE 3 oder 4: n = 8 (9,8 %)	N = 80	alle Grade: n = 34 (42,5 %) CTCAE 3 oder 4: n = 13 (16,3 %)
Irritationen an der Injektionsstelle			
N = 82	n = 11 (13,4 %)	N = 80	n = 13 (16,3 %)

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI = Konfidenzintervall, mUFC = mittleres freies Cortisol im 24-Stunden-Urin, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt, SD = Standardabweichung, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, ULN = Upper Limit of Normal (oberer Normwert)

¹ Daten aus der Studie B2305 aus der Nutzenbewertung des G-BA.

² Zum Zeitpunkt der Datenerhebung des primären Endpunktes, d.h. nach 6-monatiger Behandlung.

³ Den Daten ist nicht zu entnehmen, ob der mittlere Ausgangswert auch für die jeweilige Patientengruppe mit 6-Monatswert repräsentativ ist. Aufgrund der hohen Studienabbruchquote und der Verletzung des Intention-To-Treat-Prinzips mit zusätzlichem Fehlen einer adäquaten Ersetzungsstrategie ist das Verzerrungspotential für die entsprechenden Endpunkte als sehr hoch einzuschätzen.

⁴ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 160 bis 360 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Signifor® (Wirkstoff: Pasireotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. November 2012): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pasireotid muss durch einen in der Behandlung des Morbus Cushing erfahrenen Endokrinologen oder durch einen in der Behandlung des Morbus Cushing in sonstiger Weise vergleichbar qualifizierten Arzt erfolgen.



Zwei Monate nach Beginn der Behandlung mit Pasireotid sollte entsprechend der Beurteilung des klinischen Nutzens entschieden werden, ob die Behandlung fortgeführt oder abgesetzt wird.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pasireotid	2 x täglich, subkutane Injektion	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) ¹	Menge pro Packung (Ampullen) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Ampullen)
Pasireotid	0,6 bzw. 0,9	30	730

¹ Die empfohlene Anfangsdosierung laut Fachinformation beträgt zweimal täglich je 0,6 mg; abhängig vom Therapieansprechen kann eine Dosiserhöhung auf zweimal täglich je 0,9 mg in Betracht gezogen werden.

² Jeweils größte Packung (30 Ampullen).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pasireotid 0,6 mg	2 525,03 €	2 200,79 €
Pasireotid 0,9 mg		[2,05 € ² ; 322,19 € ³]

¹ Jeweils größte Packung (30 Ampullen). Beide Wirkstärken werden zum gleichen Preis angeboten.

² Rabatt nach § 130 SGB V.

³ Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pasireotid	53 552,56 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Dezember 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pasireotid ist der 15. Juni 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 15. Juni 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Pasireotid zur Behandlung von Morbus Cushing ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2012 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Pasireotid nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 3 bis 6.

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.2, Seite 8.

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.3, Seite 7.

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.4, Seite 7.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pasireotid - Gemeinsamer Bundesausschuss Page 1 of 3

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\)](#) /
- Pasireotid



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) (<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pasireotid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pasireotid
- **Handelsname:** Signifor®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypophysendysfunktion
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.09.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.10.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2012

Bemerkungen

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-06-15-D-031)

- [Modul 1 \(272.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-119/2012-06-11_Modul1_Pasireotid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-119/2012-06-11_Modul1_Pasireotid.pdf)
- [Modul 2 \(185.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-120/2012-06-11_Modul2_Pasireotid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-120/2012-06-11_Modul2_Pasireotid.pdf)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/34/>

17.09.2012

- [Modul 3 \(632.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-121/2012-06-11_Modul3A_Pasireotid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-121/2012-06-11_Modul3A_Pasireotid.pdf)
- [Modul 4 \(941.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-122/2012-06-11_Modul4A_Pasireotid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-122/2012-06-11_Modul4A_Pasireotid.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.09.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(454.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-123/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-123/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(140.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-124/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-124/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.10.2012
- Mündliche Anhörung: 23.10.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Pasireotid - 2012-06-15-D-031*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.10.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pasireotid - 2012-06-15-D-031*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 23.10.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.10.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23.10.2012 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff: Pasireotid</p>
--

Stand: 16.10.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	08.10.2012
Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	01.10.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	08.10.2012
Prof. Martin Reincke (Klinikum der Universität München)	08.10.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Novartis Pharma GmbH	Herr A. Schillack Herr M. J. Lataster Herr Dr. O. Thürigen Herr Dr. V. Stemmer	15.10.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Herr Dr. M. Frick	08.10.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	08.10.2012
Stellungnahme zu	Pasireotid/Signifor
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens</u></p> <p>Gemäß § 12 Nr. 1 i.V.m. § 5 Abs. 7 Kap. 5 VerfO GBA quantifiziert der Gemeinsame Bundesausschuss auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eines zugelassenen orphan drug das Ausmaß des Zusatznutzens. Die zur Stellungnahme gestellte Nutzenbewertung enthält hierzu indessen keine Aussage.</p> <p>Wir möchten zunächst darauf hinweisen, dass im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden rechtswidrig ist. Nach dieser gesetzlichen Vorschrift <i>„gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden.“</i> Gilt der Zusatznutzen aufgrund der gesetzlichen Regelung als belegt, und muss der pharmazeutische Unternehmer keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen, kann das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Basis der gesetzlich geregelten Bewertungsunterlagen nicht quantifiziert werden. Die untergesetzliche Regelung der Verfahrensordnung formuliert mithin eine Aufgabe, die nur unter Verstoß gegen die vorrangige gesetzliche Vorgabe umsetzbar wäre.</p>	<p>Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers steht die Vorgehensweise des G-BA, Arzneimittel, die 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 zugelassen sind (Orphan Drugs), im Hinblick auf das Ausmaß des nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bei diesen Arzneimitteln zu unterstellenden Zusatznutzens zu bewerten, mit höherrangigem Recht in Einklang. Denn auch für Orphan Drugs ist ein Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 1 SGB V zu vereinbaren. Als Grundlage hierfür sind die in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 4 bis 6 SGB V geforderten Nachweise zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens vom pharmazeutischen Unternehmer zu liefern. Dies beinhaltet nach 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO, dass der pharmazeutische Unternehmer das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die nach dem Gesetz ein Zusatznutzen als belegt gilt, nach den Wertungsstufen des § 5 Abs. 7 Nrn 1 bis 4 AM-NutzenV nachzuweisen hat (vgl.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Würde man dies rechtlich abweichend beurteilen und im Rahmen des Nutzenbewertungs-Beschlusses für Pasireotid das Ausmaß des Zusatznutzens quantifizieren wollen, würde dies voraussetzen, dass diese zentrale Aussage des Nutzenbewertungs-Beschlusses Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens sein muss. Zwar dient das Stellungnahmeverfahren in erster Linie der Informationsbeschaffung für den Gemeinsamen Bundesausschuss und nicht der Wahrung von Rechten der Stellungnahmeberechtigten. Doch ist in der sozialgerichtlichen Rechtsprechung mittlerweile anerkannt, dass eine den Wettbewerb beeinflussende rechtswidrige Nutzenbewertung Rechte des betroffenen pharmazeutischen Unternehmens verletzt (BSG vom 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R; umfassender Überblick LSG Berlin-Brandenburg vom 22.06.2012 – L 1 KR 296/09 KL). Jedenfalls im Hinblick auf die Novartis Pharma GmbH erfüllt das Stellungnahmeverfahren daher die Funktion der Anhörung gemäß § 24 SGB X, die auch jenseits eines Verwaltungsverfahrens verfassungsrechtlich geboten ist. Konsequenterweise bezeichnet der ehemalige Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschuss Dr. Hess in seiner Kommentierung des § 35a SGB V die Möglichkeit zur Stellungnahme auch als „Anhörung“ (Hess, in: Kasseler Kommentar Sozialversicherungsrecht (Stand: April 2012), § 35a SGB V Rn. 50).</p> <p>Inhaltlich setzt eine Anhörung voraus, dass der Betroffene sich zu sämtlichen entscheidungsrelevanten Tatsachen äußern kann. Wird das Ausmaß des Zusatznutzens quantifiziert, und bildet diese Entscheidung die Grundlage für die Erstattungsbeitragsvereinbarung gem. § 130b SGB V, dann handelt es sich bei der Quantifizierung um eine</p>	<p>KassKomm-Hess, § 35a Rn. 36; Flint, in: Hauck/Noftz, SGB V K § 35a Rn. 108). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens steht auch nicht in Widerspruch zu der gesetzlichen Konzeption der Fiktion eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsentscheidung. Nach den Motiven des Gesetzgebers ist der im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringende Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung einer seltenen Erkrankung als Zusatznutzen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet anzuerkennen (vgl. BT-Drs. 17/3698, Seite 50). Damit ist jedoch noch keine Aussage über das Ausmaß der Wirksamkeit getroffen, die die fachliche Grundlage für die Nutzen- und Zusatznutzenfiktion nach § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V bildet. Ausgehend hiervon 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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entscheidungserhebliche Tatsache, zu der die Novartis Pharma GmbH als unmittelbar Betroffene im Vorfeld der Entscheidung durch Einräumung einer Stellungnahmemöglichkeit anzuhören ist.</p> <p>Praktisch erfordert dies, dass sich die Novartis Pharma GmbH mit den vom Gemeinsamen Bundesausschuss für eine Quantifizierung als relevant angesehenen Tatsachen auseinandersetzen kann, die in der zur Stellungnahme gestellten Nutzenbewertung enthalten sein müssen. Die jetzt nur bestehende Möglichkeit, ohne Kenntnis der aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses relevanten Tatsachen zum Ausmaß des Zusatznutzens quasi ins Blaue hinein Stellung zu nehmen, wird deshalb den gesetzlichen Anforderungen nicht gerecht.</p> <p>Festzuhalten ist: Eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid durch den Gemeinsamen Bundesausschuss ist rechtswidrig, zum einen weil eine solche Quantifizierung der gesetzlichen Regelung in § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V widerspricht, zum anderen weil der Novartis Pharma GmbH als dass durch eine den Wettbewerb beeinflussende Nutzenbewertung in eigenen Rechten betroffenes Unternehmen keine Möglichkeit eingeräumt wurde, zu dieser Quantifizierung im Vorfeld der Entscheidung Stellung zu nehmen.</p>	<p>Zulassung und der Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.</p> <p>Soweit geltend gemacht wird, dass dem von der Nutzenbewertung betroffenen pharmazeutischen Unternehmer im Vorfeld der Entscheidung keine Möglichkeit eingeräumt worden sei, zu einer Entscheidung über die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können, erweist sich auch dieser Einwand bei näherer Betrachtung als unbegründet. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Sinn und Zweck des nach § 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführenden schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens. Nach der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 3a SGB V dient das Stellungnahmeverfahren in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, der Apotheker sowie der Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen berücksichtigt wird (BT-Drs. 13/7264 S. 64). Das Verfahren dient damit vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde liegenden Entscheidungssachverhaltes und</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen; dem Schutz privater Interessen einzelner pharmazeutischer Unternehmen hingegen dient das Stellungnahmeverfahren nicht (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.08.2008 – L 7 B 112/07 KA ER). Die Anwendung der Vorschriften des SGB X über das Verwaltungsverfahren und den Verwaltungsakt, insbesondere § 24 SGB X (Anhörung), ist – entgegen der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers – ausgeschlossen. Dies folgt – unabhängig davon, dass § 35a Abs. 3 SGB V abschließend das Verfahren der Anhörungen bzw. der Abgabe von Stellungnahmen vor Beschlüssen des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung regelt – bereits daraus, dass es sich beim Verfahren des G-BA um ein Verfahren zum Erlass einer untergesetzlichen Norm und nicht um ein Verwaltungsverfahren (§§ 1, 8 SGB X) handelt (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 22.05.2008 – L 24 KR 1227/05 zur Anwendbarkeit des SGB X das Verfahren der Festbetragsgruppenbildung). Ausgehend hiervon hat der G-BA mit der konkreten Ausgestaltung der zur Nutzenbewertung von Pasireotid durchgeführten schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren dem Sinn und Zweck</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der §§ 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a und § 7 Abs. 4 AM-NutzenV hinreichend Rechnung getragen. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben hat er in der zur Anhörung gestellten Nutzenbewertung das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeutischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst. Auf dieser Grundlage wurden sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die sonstigen an dem Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.</p>
<p><u>Durchführung der Nutzenbewertung</u></p> <p>Pasireotid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000, dessen Umsatz mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Nachweise zum medizinischen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen entsprechend § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V nicht vorgelegt werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt dazu in seiner Verfahrensordnung (VerfO) fest: <i>„Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. § 5 Absatz 7 bleibt hiervon unberührt; das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.“</i>. Dies bedeutet, dass keine Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden müssen. Insbesondere muss im Dossier <u>nicht</u> entsprechend § 5 Absatz 6 VerfO die Aussagekraft der Nachweise unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe belegt werden und es ist auch keine Bewertung dazu durchzuführen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Zusatznutzen vorliegt. Entsprechende Nachweise müssen nicht vorgelegt werden.</p> <p>Dem ungeachtet wird in der Nutzenbewertung zu Pasireotid versucht, die Unterlagen hinsichtlich ihrer Aussagekraft für das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten, obwohl die hierfür erforderlichen Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO ausdrücklich nicht vorgelegt werden müssen. Beispielsweise wird in der Nutzenbewertung die Validität des primären Endpunkts Normalisierung des Hypercortisolismus bewertet. Auf Seite 14 des Berichts wird festgestellt, dass im Dossier und in den Studienberichten keine Validierungsstudien angegeben sind (<i>„Keine Validierungsstudien in Dossier und Studienbericht angegeben.“</i>¹⁴). Die dazugehörige Fußnote</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stellt klar, dass es vom Hersteller gar nicht gefordert war, derartige Nachweise vorzulegen („¹Lt. 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.“). Trotzdem schlussfolgern die Autoren, dass aufgrund fehlender Validierungsstudien der primäre Endpunkt kein ausreichend valider Surrogatparameter sei (vgl. Nutzenbewertung zu Pasireotid Seite 29). Das Fehlen von Nachweisen, die entsprechend den rechtlichen Vorgaben bzw. der G-BA Verfahrensordnung überhaupt nicht vorgelegt werden müssen, wurde somit zu Ungunsten des Arzneimittels gewertet. Ähnlich verhält es sich bei der Bewertung des Studiendesigns und der sekundären Endpunkte.</p> <p>Nach § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V müssen für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden unterhalb der Umsatzschwelle keine Nachweise zum Zusatznutzen und damit auch keine Nachweise zu dessen Ausmaß vorgelegt werden. Wie bereits dargelegt, verstößt die Verfahrensordnung mit der Forderung nach einem Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens gegen das höherrangige Recht des § 35a SGB V und ist insoweit unwirksam. Sollte der G-BA dennoch eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid vornehmen, sollte er dabei, unter Berücksichtigung der bindenden Feststellungen der Zulassungsbehörde, den Vorgaben von § 5 Absatz 7 VerfO folgen. Diese fordern eine Quantifizierung des Zusatznutzens entsprechend der dort genannten Kriterien unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung. Eine Bewertung der Unterlagen hinsichtlich ihrer Aussagekraft ist dagegen in § 5 Absatz 7 VerfO nicht vorgesehen. Dies ist auch nicht erforderlich, da</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel, die entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen sind, bereits durch diese Ausweisung einen Beleg für ihren Zusatznutzen erbringen. Durch dieses Vorgehen wären überdies sich widersprechende Ergebnisse der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und der Entscheidung der Kommission nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 ausgeschlossen. Die Novartis Pharma GmbH ist bei der Erstellung des Dossiers zu Pasireotid entsprechend § 12 davon ausgegangen, dass Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO nicht vorgelegt werden müssen und hat eine Quantifizierung entsprechend den in § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO genannten Kriterien durchgeführt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird im Folgenden auf die wesentlichen Aspekte der Nutzenbewertung zu Pasireotid näher eingegangen.</p> <p><u>Design und Methodik der Studien</u></p> <p>Pasireotid ist zugelassen für Behandlung von Patienten mit der seltenen Erkrankung Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen eine Operation fehlgeschlagen ist. Pasireotid ist das einzige zugelassene Arzneimittel in dieser Indikation. Die vor der Zulassung von Pasireotid zur unterstützenden Behandlung („best supportive care“) eingesetzten nicht für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe sind mit schweren, teils lebensbedrohlichen, Nebenwirkungen behaftet. Da keine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie existiert und ein Vergleich mit Nicht-Behandlung bzw. Placebo aufgrund der Schwere der Erkrankung ebenfalls nicht in Betracht kam, erfolgte die Zulassung auf Grundlage</p>	<p>Bei Orphan Drugs erfolgt bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der GKV in Höhe von 50 Millionen Euro innerhalb 12 Kalendermonate 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. Vielmehr wird</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Dosis-randomisierten, doppelblinden Studie ohne Kontrollgruppe („Vorher-Nachher-Vergleich). Das Design der Zulassungsstudie wurde in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) entwickelt und wurde von der EMA vollumfänglich anerkannt (vgl. <i>European public assessment report (EPAR) for Signifor</i>, Kapitel 2.5.2 und 2.5.3) [2]. In der Nutzenbewertung wird eine Bewertung des Studiendesigns hinsichtlich der Aussagekraft vorgenommen, obwohl dies wie bereits beschrieben in der Verfahrensordnung für Arzneimittel für seltene Leiden unterhalb der Umsatzgrenze nicht vorgesehen ist. Die Nutzenbewertung benennt die fehlende Kontrollgruppe in den Studien als die wichtigste Limitation der Studiendesigns <u>ohne</u> dabei die Besonderheiten der Indikation zur berücksichtigen. Unter Bezugnahme auf nicht näher benannte Standards der evidenzbasierten Medizin attestieren die Autoren den Studien ein hohes Verzerrungspotential und kommen zu der Schlussfolgerung, „dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Studienergebnisse nicht möglich ist“ (Seite 20, Zeile 1f.). Zweifellos unterliegt eine Studie ohne Kontrollgruppe potentiell einer höheren Verzerrung als eine randomisiert kontrollierte Studie. Die genannte Schlussfolgerung widerspricht jedoch sowohl der Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde als auch den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin, welche die Einbeziehung nicht-randomisierter Studien nicht grundsätzlich ausschließen, sondern sogar ausdrücklich für den Fall nennen, dass die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie nicht möglich ist (vgl. <i>Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions</i> 5.1.0, Chapter 13)[3]. Die Bestimmungen der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V (AM-</p>	<p>ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid wird die Studie B2305 zugrunde gelegt. Bei Studie B2305 handelt es sich um eine randomisierte zweiarmige verblindete Phase-III-Studie ohne Kontrollgruppe. In den beiden Studienarmen wurde Pasireotid in zwei unterschiedlichen Dosierungen geprüft: zweimal täglich je 0,6 Milligramm (1,2 mg Tagesdosis) sowie zweimal täglich je 0,9 Milligramm (1,8 mg Tagesdosis). Das Fehlen einer Kontrollgruppe (Therapie ohne den experimentellen Wirkstoff) führt zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Nach allgemeinen Maßstäben der evidenzbasierten Medizin wird grundsätzlich eine Kontrollgruppe in Studien gefordert. Dies mag in der vorliegenden Konstellation dahingestellt sein, da der G-BA aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe keine Herabstufung vorgenommen hat. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte auf der Grundlage der beobachteten Effekte in der vorliegenden Studie.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NutzenV) des Bundesministeriums für Gesundheit sehen ebenfalls eine Nutzenbewertung auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz vor, sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien der höchsten Evidenzstufe zu fordern oder durchzuführen (vgl. AM-NutzenV, §5, Satz 4) [4]. Bedingt durch die Schwere und Seltenheit der Krankheit sowie das Fehlen möglicher Vergleichstherapien stellt die Zulassungsstudie die best mögliche verfügbare Evidenz dar und sollte entsprechend den Vorgaben der evidenzbasierten Medizin und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zur Bewertung des Ausmaßes der Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p><u>Primärer Endpunkt Normalisierung des Hypercortisolismus</u></p> <p>Der chronische Hypercortisolismus ist die Ursache der hohen Mortalität und Morbidität bei Morbus Cushing und seine Normalisierung ist ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung dieser Erkrankung [10]. Die Erhebung des Endpunkts Mortalität ist, wie im Dossier beschrieben, aus praktischen und ethischen Gründen nicht durchführbar. Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war daher die Normalisierung des Hypercortisolismus. 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 ohne vorausgegangene Dosiserhöhung eine Normalisierung des Hypercortisolismus. Eine partielle Kontrolle des Hypercortisolismus wurde nach 6 Monaten bei weiteren 18% und 13% in den 600 µg und 900 µg-Gruppen bewirkt [5]. Zusätzlich zu den Ergebnissen der Zulassungsstudie wurde im Dossier eine Meta-Analyse vorgelegt, die zeigt dass bei Morbus Cushing-Patienten, die nach einer Hypophysenoperation in Remission waren keine</p>	<p>Der Endpunkt „Mittleres freies Cortisol im Urin (mUFC)“ ist als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht ausreichend validiert. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ können nicht getroffen werden.</p> <p>Eine dauerhafte Senkung des pathologisch erhöhten Serum-Cortisolspiegels, erfasst über die Messung des mUFC, ist patientenrelevant.</p> <p>Aufgrund der begrenzten Studiendauer liegen keine Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erhöhung der Sterblichkeit im Vergleich zur Standardbevölkerung zu beobachten war. Hingegen war die Sterblichkeit bei Patienten ohne Remission um den Faktor 3,7 (95 %-KI 2,3; 6,0) signifikant erhöht [6]. Diese Studie belegt, dass eine Normalisierung des Hypercortisolismus mit einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer verbunden ist. Entsprechend liegt für Patienten, deren Hypercortisolismus durch Pasireotid normalisiert wird, ein erheblicher Zusatznutzen vor. Ergänzend sei an dieser Stelle auf das exogene Cushing-Syndrom hingewiesen, das durch die Langzeitbehandlung mit Glukokortikosteroiden oder ACTH entsteht und den direkten Zusammenhang zwischen Hypercortisolismus und Krankheitsbild belegt [9]. Die Nutzenbewertung stellt fest, dass die Messung des freien Cortisols im Urin (UFC) als primärer Endpunkt valide erhoben und adäquat operationalisiert wurde, so dass die Messwerte ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen. Allerdings stufen die Autoren den Endpunkt UFC als nicht hinreichend validen Surrogatparameter für die Mortalität der Patienten ein. Wie oben beschrieben, müssen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens weder Nachweise zur Validität der Endpunkte nach § 5 Absatz 6 VerfO vorgelegt werden, noch ist die Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA zu prüfen. Die Einschätzung der Nutzenbewertung steht darüber hinaus im klaren Widerspruch zur therapeutischen Praxis und zu den Feststellungen der europäischen Arzneimittelbehörde zur Wirksamkeit des Arzneimittels. In der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V heißt es unter § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV: „(2) (...)Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des</p>	<p>Effektes zeigen und eine Bewertung von Pasireotid für die Langzeitanwendung zulassen. 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 zum Cushing Syndrom, das jedoch vom eigentlichen Morbus Cushing abgegrenzt werden muss, 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. 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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Arzneimittels nicht widersprechen.</i> (...) Das bedeutet, dass dem G-BA als erstattungsrechtlich entscheidungsbefugte Institution eine nochmalige Überprüfung der Feststellungen der Zulassungsbehörden entzogen ist. Dies ist letztlich eine Folge der auch verfassungsrechtlich abgesicherten Kompetenzabgrenzung zwischen verschiedenen zuständigen Behörden, wobei hier den Zulassungsbehörden unzweifelhaft Priorität einzuräumen ist, da diese aufgrund ihres gesetzlichen Auftrags gemäß §§ 21 ff. AMG eine originäre Nutzen-Risikoprüfung vorzunehmen haben. Zugleich ist dies aber auch Folge des Demokratieprinzips, nach dem alle Entscheidungen mit grundrechtsrelevantem Charakter auf eine ununterbrochene Kette demokratischer Legitimation zurückzuführen sein müssen. Dem G-BA ist also <u>auch</u> eine erneute Entscheidung über die Validität von Studien und deren Aussagen, die auch im Rahmen der Arzneimittelzulassung von der EMA geprüft und bewertet wurden, verwehrt. Die vom G-BA vorgenommene Bewertung zu den einzelnen Aussagen in den Studien, auf welchen ja letztlich die Entscheidung der Zulassungsbehörde basierte, verstößt gegen die auch für den G-BA rechtsverbindliche zulassungsbehördliche Entscheidung der EMA. Zum Schweregrad der Erkrankung und zur therapeutischen Bedeutung der mit Pasireotid erzielten Normalisierung des Hypercortisolismus wird im EPAR festgestellt: <i>„Cushing’s disease is a rare and life-threatening disorder associated with an increase of mortality and morbidity. At the present time, no medicinal treatment is registered that could be helpful especially in the event of recurrence or persistence of the disease after surgery, or when surgery is impossible. Reducing the hypercortisolism in these patients is of utmost importance in order to protect them from the co-morbidities associated with</i></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>this condition such as cardiovascular disease, diabetes and osteoporosis.</i>"^A (EPAR, S. 88; Hinweis: Eine Übersetzung der EPAR-Zitate befindet sich am Ende der Stellungnahme) [2]. Zur Validität des primären Endpunkts und der Bedeutung der Ansprechraten äußert sich die Zulassungsbehörde auf Seite 85 des EPAR wie folgt: „<i>Normalisation of mean UFC is an important measure as it is expected to translate into alleviation of the clinical signs and symptoms of Cushing’s disease. Responder rates are therefore considered a clinically relevant measure of efficacy.[...] Since hypercortisolism, whatever UFC value, leads to an increase in morbidity and mortality the aim of treatment should be the normalisation of mUFC. However, also partial response is expected to be of clinical relevance.</i>“^B [2]. Zusammenfassend stellt die Zulassungsbehörde fest: “<i>Although limited due to the high drop-out rates, these data support that pasireotide has a clinically relevant effect in patients with Cushing’s disease</i>“^C (EPAR S. 46) und weiter: „<i>The overall clinical programme showed that pasireotide, due to its pharmacological properties as somatostatin analogues, is effective in reducing UFC and even normalising UFC in a relevant proportion of patients suffering from Cushing’s disease.[...] Pasireotide seems to be also effective in improving signs and symptoms and Quality of Life in some patients.</i>“^D (EPAR, S. 88) [2]. Die Therapie mit Pasireotid bewirkt somit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Daher ist ein erheblicher Zusatznutzen von Pasireotid belegt.</p>	<p>In Betrachtung des Endpunktes „Morbidity“ wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid als gering. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung des mUFC erreicht wird. Aufgrund der begrenzten Studiendauer liegen keine Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effektes zeigen und eine Bewertung von Pasireotid für die Langzeitanwendung zulassen. Auch die EMA stellt lediglich die Auswirkungen auf den Parameter UFC fest; hinsichtlich der Auswirkungen von Pasireotid auf Symptome und Lebensqualität werden keine belastbaren Aussagen getroffen: „<i>Pasireotide seems to be also effective in improving signs and symptoms and Quality of Life in some patients.</i>“ (EPAR S. 88).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Ursache von Morbus Cushing ist ein Adrenokortikotropin (ACTH) sekretierender Tumor der Hypophyse, der eine Überproduktion von Cortisol durch die Nebennieren bewirkt. Hypertonie ist neben Symptomen wie Stammfettsucht, Osteoporose, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und kardiovaskulären Erkrankungen ein zentrales Merkmal dieser Erkrankung, welches sowohl in der Normalbevölkerung [7] als auch im Besonderen bei Morbus Cushing Patienten [8] mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse korreliert. Einhergehend mit der Senkung der Cortisolwerte verbesserten sich in der Zulassungsstudie auch die klinischen Symptome der Patienten. So sanken Blutdruck, LDL-Cholesterinwerte und Körpergewicht. Gleichzeitig kam es zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Die Verbesserung der Symptome war nicht auf die Patienten beschränkt, die eine Normalisierung des Hypercortisolismus erreichten [2]. Als typische Symptome des Morbus Cushing benennt die Nutzenbewertung unter anderem ebenfalls Hypertonie, Adipositas und Stammfettsucht, unterstellt jedoch gleichzeitig, dass Blutdruck, Gewicht und LDL-Cholesterin keine validen Surrogatendpunkte zur Beurteilung der Effekte auf die Morbidität seien. Nachweise zur Validität der herangezogenen Endpunkte müssen wie oben beschrieben nicht vorgelegt werden. Die Meinung der Autoren steht zudem im Widerspruch zur Bewertung der europäischen Zulassungsbehörde. Im EPAR wird hierzu festgestellt: <i>„All secondary and exploratory endpoint outcomes supported the primary endpoint including beneficial and clinically relevant effects on objective parameters such as blood pressure, weight and Quality of Life as well as data suggesting that pituitary tumour volume decreases during</i></p>	<p>In Hinblick auf die Dimension Morbidität liegen für Pasireotid Daten zu den Endpunkten „Blutdruck“, „LDL-Cholesterin“ und „Körpergewicht“ sowie zu dem Endpunkt „Depression“ vor. Der Ausgangswert wird durch die Gesamtpopulation gebildet (1,2 mg-Gruppe: 82 Patienten bzw. 1,8 mg-Gruppe: 80 Patienten; für den Endpunkt „Depression“ lag nur für 77 Patienten ein Ausgangswert vor). Für die 6-Monatswerte wurden nur die Patienten in die Auswertung übernommen, für die sowohl ein Ausgangswert, als auch ein 6-Monatswert vorliegt. Den Daten ist nicht zu entnehmen, ob der mittlere Ausgangswert auch für die jeweilige Patientengruppe mit 6-Monatswert repräsentativ ist. Aufgrund der hohen Studienabbruchquote und der Verletzung des Intention-To-Treat-Prinzips mit zusätzlichem Fehlen einer adäquaten Ersetzungsstrategie ist das Verzerrungspotential für die entsprechenden Endpunkte als sehr hoch einzuschätzen und lässt keine validen Aussagen zu. Valide Aussagen zur Korrelation zwischen dem klinischen mUFC-Ansprechen (Respon-</p>

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p><i>treatment. This was seen both in patients who were complete and partial responders.”^E(S. 85) [2].</i></p> <p>Als weitere Limitation der Aussagekraft der Studie benennt die Nutzenbewertung die hohe Rate der Studienabbrecher. Insbesondere wird kritisiert, dass für die zeitlichen Veränderungen der sekundären Endpunkte (Baseline versus Monat 6 bzw. Monat 12) keine entsprechenden Basiswerte der jeweils noch in der Studie verbliebenen Patienten vorliegen. Für die sekundären Endpunkte Blutdruck und Körpergewicht hat die Novartis Pharma GmbH zwei ergänzende Auswertungen durchgeführt: Bei der Analyse nach der LOCF-Methode wurde der letzte von einem Patienten vorliegende Wert für die Endauswertung herangezogen (Abbildung 1). Bei der ebenfalls durchgeführten Completers-Analyse wurden hingegen ausschließlich die Ergebnisse der Patienten ausgewertet, die die Studie beendet hatten (Abbildung 2). Insgesamt wurden 39 Patienten in jeder Behandlungsgruppe in diese Analyse eingeschlossen. Beide Analysen zeigten sowohl in der 600 µg als auch in der 900 µg Gruppe eine deutliche Reduktion des systolischen Blutdrucks, des diastolischen Blutdrucks und des Körpergewichts. Damit bestätigen diese zusätzlichen Auswertungen den im Dossier beschriebenen Effekt.</p>							<p>der, Reduzierer, Non-Responder) und den sekundären Morbiditätsparametern können auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht getroffen werden. Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität liegen für Pasireotid Daten des Patientenfragebogens CushingQoL (Quality-Of-Life) vor, einem neuen krankheits-spezifischen Lebensqualitäts-Fragebogen, der in dieser Studie erstmals verwendet wurde. Die klinische Relevanz der Differenz der CushingQoL-Punktwerte ist aufgrund der genannten Limitationen der Studie B2305 (insbesondere Fehlen einer Kontrollgruppe und hohe Abbruchrate) nicht zu beurteilen.</p>																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">LOCF-Analyse</th> <th colspan="2">SBP (mmHg)</th> <th colspan="2">DBP (mmHg)</th> <th colspan="2">Körpergewicht (kg)</th> </tr> <tr> <th>600 µg</th> <th>900 µg</th> <th>600 µg</th> <th>900 µg</th> <th>600 µg</th> <th>900 µg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basiswert</td> <td>132,0</td> <td>135,0</td> <td>85,7</td> <td>87,0</td> <td>81,9</td> <td>81,3</td> </tr> <tr> <td>6-Monats-Wert</td> <td>124,6</td> <td>125,4</td> <td>82,3</td> <td>83,8</td> <td>77,5</td> <td>75,8</td> </tr> <tr> <td>12-Monats-Wert</td> <td>125,3</td> <td>124,9</td> <td>83,4</td> <td>82,7</td> <td>76,2</td> <td>74,8</td> </tr> </tbody> </table>									LOCF-Analyse	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		Körpergewicht (kg)		600 µg	900 µg	600 µg	900 µg	600 µg	900 µg	Basiswert	132,0	135,0	85,7	87,0	81,9	81,3	6-Monats-Wert	124,6	125,4	82,3	83,8	77,5	75,8	12-Monats-Wert	125,3	124,9	83,4	82,7	76,2	74,8
LOCF-Analyse	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		Körpergewicht (kg)																																					
	600 µg	900 µg	600 µg	900 µg	600 µg	900 µg																																				
Basiswert	132,0	135,0	85,7	87,0	81,9	81,3																																				
6-Monats-Wert	124,6	125,4	82,3	83,8	77,5	75,8																																				
12-Monats-Wert	125,3	124,9	83,4	82,7	76,2	74,8																																				

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>LOCF = <i>last observation carried forward</i>; SBP = <i>systolic blood pressure</i> (systolischer Blutdruck); DBP = <i>diastolic blood pressure</i> (diastolischer Blutdruck).</p> <p>Abbildung 1: LOCF-Analyse.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Completers-Analyse</th> <th colspan="2">SBP (mmHg)</th> <th colspan="2">DBP (mmHg)</th> <th colspan="2">Körpergewicht (kg)</th> </tr> <tr> <th>600 µg</th> <th>900 µg</th> <th>600 µg</th> <th>900 µg</th> <th>600 µg</th> <th>900 µg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basiswert</td> <td>129,2</td> <td>133,7</td> <td>85,8</td> <td>86,3</td> <td>82,7</td> <td>79,8</td> </tr> <tr> <td>6-Monats-Wert</td> <td>125,8</td> <td>125,1</td> <td>82,2</td> <td>82,8</td> <td>79,1</td> <td>73,8</td> </tr> <tr> <td>12-Monats-Wert</td> <td>128,6</td> <td>124,2</td> <td>84,9</td> <td>80,9</td> <td>76,9</td> <td>72,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>SBP = <i>systolic blood pressure</i> (systolischer Blutdruck); DBP = <i>diastolic blood pressure</i> (diastolischer Blutdruck).</p> <p>Abbildung 2: Completers-Analyse.</p> <p>Weiterhin war in der Gruppe der Patienten mit partiellen oder vollständigen Ansprechen die Rate der Studienabbrecher erheblich geringer als in der Gruppe der Patienten, die mit Pasireotid keine Kontrolle des Hypercortisolismus erreichten. Die europäische Zulassungsbehörde stellt dazu im EPAR fest: „<i>However, in the group of patients who were partial or complete responders, the drop-out rate was considerably lower (31.6 % at month 12) compared to the uncontrolled group (69.3 % at month 12). Both partial and complete responders achieved clinically relevant effects regarding signs and symptoms of Cushing’s disease and thus also patients with partial response should be taken into consideration when evaluating the effect of pasireotide^{IF}</i> (S. 56). Die Therapie mit Pasireotid bewirkt nachweislich eine Abschwächung schwerwiegender Symptome.</p>							Completers-Analyse	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		Körpergewicht (kg)		600 µg	900 µg	600 µg	900 µg	600 µg	900 µg	Basiswert	129,2	133,7	85,8	86,3	82,7	79,8	6-Monats-Wert	125,8	125,1	82,2	82,8	79,1	73,8	12-Monats-Wert	128,6	124,2	84,9	80,9	76,9	72,2	
Completers-Analyse	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		Körpergewicht (kg)																																				
	600 µg	900 µg	600 µg	900 µg	600 µg	900 µg																																			
Basiswert	129,2	133,7	85,8	86,3	82,7	79,8																																			
6-Monats-Wert	125,8	125,1	82,2	82,8	79,1	73,8																																			
12-Monats-Wert	128,6	124,2	84,9	80,9	76,9	72,2																																			

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die europäische Arzneimittelbehörde hat dies bestätigt [2]. Die Bewertung des G-BA darf nach § 7 Absatz 2 Satz 6 AM-NutzenV den Feststellungen der Zulassungsbehörde nicht widersprechen [4]. Der Zusatznutzen von Pasireotid bezüglich der Morbidität sollte entsprechend und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Pasireotid die einzige verfügbare Therapie für diese Patientenpopulation ist, als „beträchtlich“ eingestuft werden.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die beobachteten Nebenwirkungen von Pasireotid sind mit Ausnahme einer erhöhten Häufigkeit von Hyperglykämien den Nebenwirkungen anderer Somatostatin-Analoga ähnlich. Die europäische Zulassungsbehörde stuft die Nebenwirkungen als behandelbar ein („<i>The identified risks are all considered possible to handle by following the information in the SmPC; the risks should further be followed as outlined in the RMP.</i>“^G EPAR S. 87) [2]. Insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung, der Ergebnisse zum Zusatznutzen und der Behandelbarkeit der Nebenwirkungen wäre eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgrund der Nebenwirkungen nicht gerechtfertigt.</p> <p><u>Patientenzahlen</u></p> <p>Die Zielpopulation von Pasireotid sind erwachsene, GKV-versicherte Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist. Im Dossier wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit 211</p>	<p>Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse ist aufgrund der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich. Aus den Ausführungen ergeben sich für die Bewertung von Pasireotid keine Änderungen.</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angegeben. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) benennt keine Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Morbus Cushing und übernimmt in seinem Bericht weitgehend die Zahlen des Dossiers und das Modell der Berechnung. Das IQWiG ersetzt jedoch den zugrunde gelegten Anteil der Erwachsenen in der deutschen Gesamtbevölkerung durch den Anteil der Erwachsenen in der Studie von Lindholm et al. Dies ist nicht nachvollziehbar, da das IQWiG im selben Bericht die Aktualität dieser Studie und deren Repräsentativität für Deutschland in Frage stellt. Zusätzlich berücksichtigt das IQWiG Spannen für die Inzidenz und die Remission nach der ersten und zweiten Operation. Die Angabe der Novartis Pharma GmbH zur Patientenzahl der Zielpopulation (211) liegt innerhalb der Spanne der Zielpopulation des IQWiGs (159 – 357). Die aktuellen Verordnungszahlen (Stand Oktober 2012) deuten nicht darauf hin, dass die berechneten 211 Patienten pro Jahr erreicht werden.</p> <p>Englisch-Deutsch Übersetzungen</p> <p>[A] „Morbus Cushing ist eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden ist. Gegenwärtig ist keine medikamentöse Behandlung zugelassen, welche insbesondere dann von Nutzen sein könnte, wenn es nach einer Operation zu einem Wiederauftreten oder zur Persistenz kommt oder wenn eine Operation unmöglich ist. Die Reduktion des Hypercortisolismus dieser Patienten ist von äußerster Wichtigkeit, um sie vor Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Osteoporose zu schützen“</p> <p>[B] „Die Normalisierung des mittleren UFC ist ein wichtiges Messinstrument, da erwartet wird,</p>	<p>Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass diese mit einer Abschwächung der klinischen Zeichen und Symptome von Morbus Cushing verbunden ist. Ansprechraten werden deshalb als klinisch relevanter Maßstab für die Wirksamkeit angesehen.[...] Da der Hypercortisolismus, gleichgesetzt dem UFC Wert, zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt, sollte das Therapieziel die Normalisierung des mUFC-Werts sein. Allerdings wird auch ein partielles Ansprechen als klinisch relevant angesehen.“</p> <p>[C] „Trotz der Einschränkung aufgrund hoher Abbruchraten, unterstützen diese Daten die klinisch relevante Wirkung von Pasireotid bei Patienten mit Morbus Cushing“</p> <p>[D] „Das gesamte Studienprogramm zeigte, dass Pasireotid aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften als Somatostatin-Analogon bei der Reduktion des UFC wirksam ist und sogar die Normalisierung des UFC in einem relevanten Anteil der Morbus Cushing Patienten bewirkt. [...] Pasireotid scheint außerdem die klinischen Zeichen und Symptome sowie die Lebensqualität bei einigen Patienten zu verbessern.“</p> <p>[E] „Alle sekundären und explorativen Endpunkte, einschließlich nützlicher und klinisch relevanter Effekte auf objektive Parameter wie Blutdruck, Gewicht und Lebensqualität sowie Daten, die auf eine Reduktion des Tumolvolumens während der Behandlung hindeuten, unterstützten den primären Endpunkt. Dies wurde sowohl in Patienten mit vollständigen als auch in Patienten mit partiellen Ansprechen beobachtet.“</p> <p>[F] „Allerdings war in der Gruppe der Patienten mit partiellem oder vollständigen Ansprechen die Rate der Studienabbrecher beträchtlich geringer (31,6% nach 12 Monaten) als in der Gruppe der</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten ohne Kontrolle (69,3% nach 12 Monaten). Patienten mit partiellem und vollständigem Ansprechen erreichten klinisch relevante Effekte bezüglich der Zeichen und Symptome vom Morbus Cushing. Daher sollten auch Patienten mit partiellem Ansprechen bei der Untersuchung der Wirksamkeit von Pasireotid berücksichtigt werden.“</p> <p>[G] „Die identifizierten Risiken sind unter Befolgung der Informationen der SmPC behandelbar; die Risiken sollten wie im RMP beschrieben nachverfolgt werden.“</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Berlin, 2012.
- [2] European Medicines Agency. Assessment report Signifor (pasireotide). London, 2012.
- [3] Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- [4] Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324)
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 2003 Nov;21(11):1983-92.
- [8] Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010 Jun;31(3):301-42.
- [9] Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Jun;34(2):371-84, ix.
- [10] Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, La-croix A, Lindsay JR, Newell-Price J,

Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2454-62

5.2 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Datum	27.09.2012
Stellungnahme zu	Pasireotid
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Die AG Hypophyse und Hypophysentumore ist ein offizielles Forum aller Mitglieder der DGE, die in Klinik und/oder Forschung besonders an der Hypophyse und an Hypophysentumoren interessiert sind. Alle deutschen Zentren, die mit der seltenen Erkrankung des Morbus Cushing besonders große Erfahrung haben, sind in der AG Hypophyse und Hypophysentumore vertreten. Der Morbus Cushing stellt aufgrund der verbundenen Morbidität und Mortalität einen Schwerpunkt unserer Arbeit und häufiges Thema unserer Sitzungen dar. Daher haben wir die Nutzenbewertung des G-BA zu einer ersten zugelassenen medikamentösen Therapie des M. Cushing mit Pasireotid mit großem Interesse gelesen, wie auch die Dossierbewertung des IQWiG. Unsere klinische und wissenschaftliche Expertise bei der Behandlung dieser Erkrankung kann möglicherweise zur Bewertung der Therapie mit Pasireotid beitragen. Hierbei scheinen 3 Punkte besonders erwähnenswert, wie im folgenden dargelegt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Die therapeutischen Optionen bei Morbus Cushing werden kurz dargestellt, ohne unserer Meinung den klinischen Herausforderungen ausreichend Rechnung zu tragen.</i></p> <p>Die Operation als Erstlinientherapie ist unbestritten, weiter wird die Strahlentherapie benannt. Die operativen Remissionsraten bei Mikroadenomen liegen bei 65-90%, bei Makroadenomen bei <65%, zudem besteht ein relevantes Rezidivrisiko von 5-10% bei Mikroadenomen und 12-45% bei Makroadenomen (1). Die Zweitlinientherapie gestaltet sich schwierig. Die Strahlentherapie erreicht biochemischen Kontrollraten von 50-60%, allerdings erst nach 3-5 Jahren, verbunden mit einem hohen Risiko der Entwicklung einer therapiebedürftigen Hypophyseninsuffizienz (1). Wie wird der Patient bei unzureichender biochemischer Normalisierung nach Operation behandelt, bis ggf. der Erfolg der Strahlentherapie eintritt? Hier sollte nach unserer Meinung ergänzt werden, dass die Therapie mit Substanzen zur Blockade der Steroidsynthese erfolgen kann (z.B. Ketokonazol, Metopiron, aber auch Cabergolin), zu denen aber nur begrenzt Studienerfahrungen bestehen. Diese Substanzen sind mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und für diese Indikation nicht zugelassen, so</p>	<p>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. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevante Studie nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid wurde unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumore der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass individuell eine aufwendige Klärung mit dem Kostenträger notwendig ist. Alternativ führt die bilaterale Adrenalektomie zu einer sofortigen biochemischen Normalisierung, allerdings verbunden mit der Notwendigkeit einer lebenslangen Substitution von Gluko- und Mineralokortikoiden, der Gefahr lebensbedrohlicher Krisen mit akuter Nebenniereninsuffizienz und dem Risiko für die Entstehung eines aggressiv wachsenden ACTH-sezernierenden Hypophysenadenoms (sog. Nelson-Tumor). Die Bewertung eines neuen Therapieansatzes bei Morbus Cushing wie z.B. mit Pasireotid sollte nach unserer Ansicht die Möglichkeiten, aber insbesondere auch die Limitationen der bisherigen Therapieoptionen mit berücksichtigen und in die Definition des Zusatznutzens einfließen lassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Die Bedeutung des biochemischen Parameters UFC als primärer Endpunkt wird kritisch hinterfragt, unter Verweis auf begrenzt verfügbare Korrelationen mit harten Endpunktdaten wie Mortalität.</i></p> <p>Hier sollte die Seltenheit der Erkrankung berücksichtigt werden, die in Verbindung mit der notwendigen langen Beobachtungszeit derartige Auswertungen erschwert. Die hierdurch bedingte unzureichende Studienlage sollte unserer Meinung nach aber den therapeutischen Fortschritt nicht verhindern. Wichtig erscheint uns aus endokrinologischer Sicht die Pathophysiologie der Erkrankung herauszustellen: nicht das Hypophysenadenom als Raumforderung bedingt die Morbidität und Mortalität, sondern der biochemische Exzess an Cortisol, deutlich an den typischen klinischen Folgen der Erkrankung wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose. Dementsprechend ist die Normalisierung des Cortisolexzesses von besonderer Bedeutung für die Prognose des Patienten, bestenfalls</p>	<p>In der Studie B2305 traten keine Todesfälle auf. Der Endpunkt „Mittleres freies Cortisol im Urin (mUFC)“ ist als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht ausreichend validiert. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ können nicht getroffen werden.</p> <p>In Betrachtung des Endpunktes „Morbidität“ wertet der G-BA eine dauerhafte Senkung des pathologisch erhöhten Serum-Cortisolspiegels, erfasst über die Messung des mUFC, als patientenrelevant. Eine Verringerung des mUFC wird erreicht; es handelt sich um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Der G-BA wertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid im Hinblick auf die Dimension „Morbidität“ als gering.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch eine Entfernung des Tumors, ggf. durch die oben beschriebenen anderen Therapieansätze. Die Bedeutung des UFC zur Dokumentation einer normalisierten Cortisol-Ausscheidung ist nicht nur unserer Meinung nach unbestreitbar (2). Die Untersuchung des UFC ist Routine in der klinischen Betreuung dieser Patienten. Ein entsprechend evaluierter alternativer biochemischer Parameter ist uns nicht bewusst; möglicherweise wird das Cortisol im Speichel in Zukunft eine Ergänzung bieten.</p>	<p>Aufgrund der begrenzten Studiendauer liegen keine Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effektes zeigen und eine Bewertung von Pasireotid für die Langzeitanwendung zulassen.</p>
	<p><i>Das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe wird als wichtigste Limitation der Studie benannt.</i> Hier sollten unserer Ansicht nach die möglichen Gründe für das Fehlen einer Kontrollgruppe berücksichtigt werden. Angesichts fehlender allgemein akzeptierter Zweitlinientherapien stellt sich die Frage, wie sich eine solche Kontrollgruppe zusammensetzen soll. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der limitierten Therapieoptionen erfolgt die Therapie bei</p>	<p>Bei Orphan Drugs erfolgt bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der GKV in Höhe von 50 Millionen Euro innerhalb 12 Kalendermonate 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. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid wird die Studie B2305 zugrunde gelegt. Bei Studie</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unzureichendem Effekt der Operation sehr individuell und ist nur schwer in einer kontrollierten Studie umsetzbar. Eine medikamentöse Therapie mit nicht für diese Indikation zugelassenen Substanzen wie Ketokonazol und Metopiron ist nicht durchführbar, eine aggressive Therapie wie die bilaterale Adrenalektomie in einem randomisierten Konzept kaum zu vermitteln. Eine Placebogruppe ist angesichts der Mortalität und Schwere der Erkrankung ethisch nicht zu rechtfertigen.</p>	<p>B2305 handelt es sich um eine randomisierte zweiarmige verblindete Phase-III-Studie ohne Kontrollgruppe. In den beiden Studienarmen wurde Pasireotid in zwei unterschiedlichen Dosierungen geprüft: zweimal täglich je 0,6 Milligramm (1,2 mg Tagesdosis) sowie zweimal täglich je 0,9 Milligramm (1,8 mg Tagesdosis). Das Fehlen einer Kontrollgruppe (Therapie ohne den experimentellen Wirkstoff) führt zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Nach allgemeinen Maßstäben der evidenzbasierten Medizin wird grundsätzlich eine Kontrollgruppe in Studien gefordert. Dies mag in der vorliegenden Konstellation dahingestellt sein, da der G-BA aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe keine Herabstufung vorgenommen hat. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte auf der Grundlage der beobachteten Effekte in der vorliegenden Studie.</p>

Literaturverzeichnis

- 1) Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. Biller BM et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008, 93(7):2454-62.
- 2) Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. Arnaldi G et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5593-602

5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.10.2012
Stellungnahme zu	Pasireotid/Signifor®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 17. September 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom ihm erstellte Nutzenbewertung zusammen mit der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellten Bewertung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten für das Orphan-Medikament Pasireotid (Signifor®) von der Novartis Pharma GmbH zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Cushing veröffentlicht. Bei Pasireotid handelt es sich um das einzige Arzneimittel, das für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden als belegt durch die Erteilung der Zulassung.</p> <p>Pasireotid (Signifor®) wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Cushing eingesetzt, einer seltenen Erkrankung bei der durch einen Tumor in der Hirnanhangdrüse vermehrt Adrenocorticotropin (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 Glukose-toleranz und Osteoporose. Für die patientenrelevanten Endpunkte Morbidität (Anteil Responder/Normalisierer, Anteil Reduzierer bzw. Teilkontrollierter Responder, Medianer mittlerer freier Cortisolwert im Urin, seine mediane Reduktion zur Baseline nach 6 Monaten, Blutdruck im Sitzen, Gewicht, LDL-Chlesterol, Beck-Depressions-Inventar) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis eines neuen krankheitsspezifischen Fragebogens wurde der Nutzen durch den G-BA untersucht. Grundlage hierfür waren zwei Zulassungsstudien.</p>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu den Nebenwirkungen wurden die gleichen Studien als Grundlage verwendet. Das IQWiG wurde vom G-BA nur zur Bewertung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten beauftragt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Diesem Grundsatz ist der G-BA bei der Bewertung von Pasireotid (Signifor®) gefolgt. Der pU beansprucht für die Gruppe der Responder einen erheblichen Zusatznutzen, für Reduzierer einen beträchtlichen. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA in seiner noch ausstehenden Beschlussfassung. Das Vorgehen des G-BA, Bewertungen von Orphan Drugs selbst durchzuführen, ist begrüßenswert. Die Bewertung der Zielpopulationsgröße und der Therapiekosten durch das IQWiG sind somit von der eigentlichen Nutzenbewertung abgekoppelt. Es folgen detailliertere Ausführungen zu einzelnen Punkten der G-BA & IQWiG Bewertung.</p>	
<p>G-BA Bewertung</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Kombination mit 2.4. Endpunkte und Erhebungsinstrumente und 2.9. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU</p> <p>Laut § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V erscheint die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) nicht angebracht, da hiernach der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt und somit Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 nicht vorgelegt werden müssen. Dies führt dazu, dass eigentlich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Basis der gesetzlich geregelten Bewertungsunterlagen nicht quantifiziert werden kann. Dazu im Widerspruch behält sich der G-BA in</p>	<p>Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens steht nicht in Widerspruch zu der gesetzlichen Konzeption der Fiktion eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsentscheidung. Nach den Motiven des Gesetzgebers ist der im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringende Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung einer seltenen Erkrankung als Zusatznutzen in dem</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>seiner Verfahrensordnung (VerfO) gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2, auch bei Orphan Drugs das Recht vor, das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu bestimmen und zieht 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. Nach Auffassung des vfa ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Orphan drugs durch den G-BA rechtlich nicht vorgesehen (§35a (1) SGB V), dennoch sollte – insofern sich der G-BA die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan drugs vorbehält (G-BA VerfO) – auch bei der Bewertung von solchen Arzneimitteln durch den G-BA im Rahmen des vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens (§35a (3) SGB V) die Möglichkeit gegeben werden, wie in allen anderen Stellungnahmen auch, in welchen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in die Tagesordnung der Anhörung als eigenständiger Punkt aufgenommen wird, hierzu Stellung nehmen zu können. Der Hersteller beansprucht nach eigenen Aussagen in seinem Dossier (siehe Abschnitt 2.4 & 2.9 des G-BA Berichtes) einen erheblichen Zusatznutzen für die Effekte auf die Endpunkte Remission des Hypercortisolismus als Surrogat für die Verlängerung der Überlebensdauer, der gezeigten signifikanten Abschwächung „schwerwiegender Symptome“ und der ebenfalls nachgewiesenen spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einen beträchtlichen Zusatznutzen für Reduzierer (partielle Responder). Hierzu bezieht der G-BA Bericht keine Stellung und erschwert somit die Stellungnahmen zu diesen Punkt. Da mit der Beschlussfassung des G-BA auch das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt wird, dies aber im Rahmen der Stellungnahme und mündlichen Anhörung aufgrund einer</p>	<p>zugelassenen Anwendungsgebiet anzuerkennen (vgl. BT-Drs. 17/3698, Seite 50). Damit ist jedoch noch keine Aussage über das Ausmaß der Wirksamkeit getroffen, die die fachliche Grundlage für die Nutzen- und Zusatznutzenfiktion nach § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V bildet. Ausgehend hiervon 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 Zulassung und der Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.</p> <p>Der G-BA hat mit der konkreten Ausgestaltung der zur Nutzenbewertung von Pasireotid durchgeführten schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren dem Sinn und Zweck der §§ 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a und § 7 Abs. 4 AM-NutzenV hinreichend Rechnung getragen. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben hat er in der zur Anhörung gestellten Nutzenbewertung das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeu-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fehlenden Positionierung des G-BA hierzu nicht vorab diskutiert werden kann, ist der vfa der Auffassung, dass diesbezüglich das Vorgehen seitens des G-BA überdacht werden sollte, um Stellungnahmerechte zu essentiellen Punkten des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung nicht grundlos einzuschränken, auch wenn das Stellungnahmeverfahren primär der Informationsbeschaffung dient.</p> <p>Endpunktqualität in Kombination mit 2.4. Endpunkte und Erhebungsinstrumente und 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen</p> <p>In Unterabschnitt 3.1. Design und Methodik der Studien lautete es: „Die hohe Rate an Studienabbruchern (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.” Weder das EPAR noch die etablierten Methoden der evidenzbasierten Medizin fordern dazu auf, vorhandene Evidenz aufgrund von methodischen Erwägungen einfach zu verwerfen, sondern vielmehr diese Evidenz entsprechend der methodischen Limitationen zu diskutieren und zu bewerten. Insofern der G-BA bei seiner Betrachtung nur die Daten für den 6-monatigen Zeitraum berücksichtigt, diejenigen für den 12-monatigen Zeitraum aber unberücksichtigt</p>	<p>tischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst. Auf dieser Grundlage wurden sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die sonstigen an dem Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.</p> <p>Für die zeitlichen Veränderungen (Baseline versus Monat 6 bzw. Monat 12) der sekundären Endpunkte sind nicht die korrespondierenden Baseline-Daten der jeweils zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate noch in der Studie verbliebenen Patienten zu entnehmen. Zum Zeitpunkt 6 Monate beträgt die Drop-Out-Rate bereits 34 %, wodurch sich ein hohes Verzerrungspotential und eine geringere Aussagekraft ergeben; zum Zeitpunkt 12 Monate beträgt sie sogar 51,9 %. Deshalb wurden in der Bewertung nur die Daten für den Zeitpunkt 6 Monate dargestellt. Für die 6-Monatswerte wurden nur die Patienten in die Auswertung übernommen, für die sowohl ein Ausgangswert, als auch ein 6-Monatswert vorliegt. Den Daten ist nicht zu entnehmen, ob der mittlere Ausgangswert auch für die jeweilige Patientengruppe mit 6-Monatswert repräsentativ ist. Aufgrund der hohen Studienabbruchquote und der</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lässt, verwirft er vorhandene Evidenz und durchbricht damit das Prinzip der best available evidence. Denn in der Anmerkung des EPAR, auf die sich der G-BA bezieht, lautet es ja, dass die Outcomes zu den sekundären Endpunkten weniger robust sein werden, nicht aber dass diese verworfen werden.</p> <p>Ferner heißt es im weiteren Verlauf: „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“. Dieser Auffassung kann sich der vfa nicht anschließen, da v.a. für die Studienlage bei Orphan drugs die Solisten darstellen, mit einarmigen bzw. nicht-kontrollierten Studien zu rechnen sein wird und die Zulassung bekanntermaßen auf diesem Evidenzlevel erfolgt. Die Einschätzung der Studienergebnisse ist in solchen Fällen zwar mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial verbunden, dass zu einer größeren Unsicherheit führt, sie ist aber dennoch möglich und in der Vergangenheit hat sich auch das IQWiG einarmiger Studien bei seiner Nutzenbewertung bedienen müssen, da es sich um die einzige verfügbare Evidenz handelte (z.B. im Rahmen der Bewertungen zur Stammzelltransplantation CLL und CML).</p> <p>Weiter lautete es in der G-BA Bewertung „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</p>	<p>Verletzung des Intention-To-Treat-Prinzips mit zusätzlichem Fehlen einer adäquaten Ersetzungsstrategie ist das Verzerrungspotential für die entsprechenden Endpunkte als sehr hoch einzuschätzen und lässt keine validen Aussagen zu.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Syndrom, das jedoch vom eigentlichen Morbus Cushing abgegrenzt werden muss“. Hierzu ist anzumerken, dass hinsichtlich der Wertigkeit des primären Endpunktes als Surrogat für Mortalität, die Feststellungen der EMA nicht durch den G-BA hinterfragt werden können, insofern diese nach § 7 (2) S. 6 AM-NutzenV: den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen können. In anderen Worten ist die von der EMA anerkannte Qualität des Endpunktes nicht im Nachgang vom G-BA relativierbar. Spezifisch zum Endpunkt Lebensqualität (eigentlich handelt es sich hier um gesundheitsbezogene Lebensqualität) merkt der G-BA in Bewertung an, dass diese mit einem in dieser Studie erstmals angewandten krankheitsspezifischen HRQL-Fragebogen (CushingQoL) gemessen wurde und dass anhand der beigefügten Validierungsstudien das Instrument als ausreichend validiert eingeschätzt werden kann. 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 CushingQoL-Wert und weiter, dass die in der Publikation von Nelson 2012 postulierte minimale klinisch relevante Veränderung von 10,1 Punkten auf den Daten der Zulassungsstudie B2305 selbst basiert und sich lediglich aus der Standardabweichung der Messwerte der Patienten ab leitet. Die Relevanz für die Patienten dieser in der Studie B2305 berichteten Veränderungen sei deshalb nur sehr eingeschränkt abzuschätzen. Dieser Auffassung schließt sich der vfa nicht an, da das Vorgehen der halben Standardabweichung als arbiträre Definition von MIDs durchaus in der einschlägigen biometrischen Literatur etabliert ist und somit die postulierte minimale klinisch relevante Veränderung von 10,1 Punkten durchaus für die Einschätzung der Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität verwendet werden kann. In den</p>	<p>Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid, der durch die gesetzliche Regelung in § 35a Abs.1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert wird, hat der G-BA die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie die Dossierbewertung des G-BA herangezogen und die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz bewertet.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität liegen für Pasireotid Daten des Patientenfragebogens CushingQoL (Quality-Of-Life) vor, einem neuen krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogen, der in dieser Studie erstmals verwendet wurde (maximale Gesamtpunktzahl: 100 Punkte). Der nach 6 Monaten berichtete CushingQoL-Wert (es liegen für jeweils 56 Patienten Daten vor) ist um durchschnittlich 7,1 Punkte (1,2 mg-Gruppe) bzw. 11,5 Punkte (1,8 mg-Gruppe) höher als der durchschnittliche Ausgangswert von 41,6 bzw. 40,5 Punkten (es liegen für 81 bzw. 78 Patienten Daten vor). Die klinische Relevanz der Differenz der CushingQoL-Punktwerte ist aufgrund der Limitationen der Studie B2305 (insbesondere Fehlen einer Kontrollgruppe und hohe Abbruchrate) nicht zu beurteilen. Die vorliegenden Daten reichen nicht aus, um den Mindestwert für eine klinisch relevante Veränderung zu beurteilen. Die postulierte minimale</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 4.0) wird im Abschnitt 7.3.3 Beurteilung klinischer Relevanz in dem Falle, das skalenspezifische begründete Irrelevanzschwellen nicht vorliegen oder ableitbar sind, auf Responderanalysen verwiesen, wobei es ist erforderlich sei, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies, sofern keine spezifischen Gründe dagegen sprechen, als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet. Genau solch eine MID wurde für den CushingQoL bei 10,1 Punkten nach dem Vorgehen der halben Standardabweichung für die Definition der MID festgesetzt. Der vfa geht davon aus, dass die Relevanz dieser MID zu diskutieren ist, nicht aber wie nach Auffassung des G-BA als sehr eingeschränkt zu werten ist.</p>	<p>klinisch relevante Veränderung von 10,1 Punkten (Nelson, 2012) basiert auf der Zulassungsstudie B2305 selbst und leitet sich lediglich aus der Standardabweichung der Messwerte der Patienten ab. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für den Endpunkt „Lebensqualität“ daher nicht bewertbar.</p>
<p>IQWiG-Bewertung Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der seiner Bewertung (i) zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und (ii) zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (PD Dr. Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieses externen Beraters dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse seiner Bewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, Bewertungen auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch zu fordern.</p> <p>Abschnitt 2.2.2 Prävalenz und Inzidenz</p> <p>Das IQWiG merkt folgendes an: „Zur Prävalenz wird eine aktuelle Quelle aus dem Jahr 2011 angegeben [3], wobei nicht präzisiert wird, welche Art der Prävalenz (z. B. Stichtag, Zeitraum) herangezogen wird. Die Repräsentativität ist eingeschränkt, da es sich um Daten aus vergleichbaren europäischen Ländern handelt, aber nicht ausschließlich aus Deutschland. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels bezieht sich jedoch ausschließlich auf eine erwachsene Population. Die Unsicherheit der Daten zu Prävalenz und Inzidenz wird vom pU nicht adressiert. Der pU gibt zur Inzidenz Daten aus einem vergleichbaren europäischen Land (Dänemark) an [4]. Aus diesem Grund ist die Repräsentativität für Deutschland zu diskutieren. Außerdem wurden die Daten bis 1995 erhoben, sind also schon mehr als 15 Jahre alt. Die Inzidenz wird für Personen aller Altersgruppen berichtet, wenngleich eine tabellarische Übersicht die Verteilung zwischen Erwachsenen und Kindern darstellt. Die Daten zur Verteilung der Erkrankung auf Kinder und Erwachsene werden aber im Weiteren nicht als Grundlage für die Berechnungen der Zielpopulation herangezogen, die laut Fach- und Gebrauchsinformation nur Erwachsene umfasst“ (zu den entsprechenden Literaturziten wird auf den IQWiG-Bericht Nr. 142 vom 04.09.12 verwiesen). Dazu gilt es aus Sicht des vfa festzuhalten, dass wie bereits vom IQWiG angemerkt, die Daten zur Prävalenz aus</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vergleichbaren europäischen Ländern stammen und somit zwangsläufig eine Vergleichbarkeit inklusive gewisser Repräsentativität gewährleistet ist. Die Einschränkung der Repräsentativität wäre sicherlich besser nachvollziehbar, wenn hierzu deutsche Daten vorlägen, die vom einreichenden Hersteller ignoriert wurden. In Anbetracht der Tatsache, dass dem nicht so ist und das IQWiG selber auf keine weiteren Quellen gestoßen ist, sind die Daten aus den vergleichbaren Ländern die einzige vorhandene Quelle und sollten deswegen auch nicht in ihrer Wertigkeit herabgestuft werden. Analoges gilt für die Inzidenzaussagen aus Dänemark, da die Übertragbarkeit auf Deutschland schon aufgrund der geografischen und ethnologischen Nähe nicht zu unterschätzen ist. Ferner moniert das IQWiG, dass bei der angegebenen Quelle zur Prävalenz (Orphanet) nicht präzisiert wird, welche Art der Prävalenz herangezogen wird. Hierzu verweist der vfa auf die eigenen Aussagen des Orphanet: „Prevalence values provided are the mean of the highest and lowest values collected. When prevalence is not documented we calculate it using incidence: For congenital diseases with birth-onset, prevalence = incidence at birth x (patient life expectancy/general population life expectancy); For the other rare diseases, prevalence = incidence x rare disease mean duration; When no prevalence or incidence data are available, the number of cases or families reported in the literature is provided“. Hieraus wird das methodische Vorgehen ersichtlich. Bei näherer Lektüre der Angaben wird auch ersichtlich, dass es sich um Punktprävalenzen und nicht um Periodenprävalenzen handelt. Ferner äußert sich das Orphanet zu den Limitationen seiner Angaben wie folgt: „The exact prevalence rate of each rare disease is difficult to assess from the available data sources. There is a low level of consistency between studies, a poor documentation of methods used, confusion between incidence and prevalence, and/or confusion between incidence at birth and life-long incidence. The validity of the published studies is taken for granted and not assessed. It is</p>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>likely that there is an overestimation for most diseases as the few published prevalence surveys are usually done in regions of higher prevalence and are usually based on hospital data. Therefore, these estimates are an indication of the assumed prevalence but may not be accurate". Also es kann durchaus davon ausgegangen werden, dass die Angaben hinsichtlich ihrer Robustheit thematisiert werden. In Anbetracht fehlender Alternativquellen kann aber der einreichende Hersteller nicht für die Qualität der Daten zur Verantwortung gezogen werden. Letztlich bezieht sich das IQWiG in seinen eigenen Auswertungen auf dieselben Quellen zur Prävalenz, bereinigt um den Anteil der nicht Erwachsenen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme Prof. Reincke, Klinikum der Universität München

Datum	08.10.2012
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Pasireotid - 2012-06-15-D-031
Stellungnahme von	Prof. Martin Reincke; Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV Klinikum der Universität München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

1. Der G-BA kritisiert das Fehlen einer Kontrollgruppe (*„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.“*; S. 28).

Stellungnahme: Die Argumentation, es läge dem Zulassungsantrag keine randomisierte Studie mit Placebo-Kontrollgruppe vor, ist formal korrekt, aber inhaltlich nicht zielführend. Die Cushing-Krankung geht typischerweise mit einer extrem hohen Morbidität und gesteigerter Mortalität einher. Man spricht von Cushing's disease=Killings disease (1). Die Durchführung einer kontrollierten Studie in der Indikation Morbus Cushing ist deshalb unmöglich, da es 1. bisher keine zugelassenen Medikamente gibt, die als Kontroll-Standard dienen können, und 2. ein Vergleich mit Placebo aus ethischen Gründen nicht in Betracht kommt bzw. diese Studie nicht genug Patienten rekrutieren würde (da als Alternative bei nicht kontrollierter Cushing-Krankheit das chirurgische Verfahren der bilateralen Adrenalectomie eingesetzt werden muss). Damit ist die G-BA Forderung nach einer randomisierten, placebo-kontrollierten M. Cushing-Therapie-Studie realitätsfern und unethisch. So eine Studie würde von den teilnehmenden Patienten fordern, dass sie bis zu 12 Monate mit Placebo behandelt würden. Dabei halten endokrine Experten schon eine Verzögerung der Diagnosestellung eines M. Cushing um 3 Monate für fatal und sehen hierin ein großes Patientengefährdungspotential. Auch andere aktuelle Therapiestudien zum M. Cushing verzichten deshalb auf Placebokontrollen (2).

2. Der G-BA bezweifelt die Aussagekraft des **primären Endpunkts UFC** (*„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“*; S.29) sowie der sekundären Endpunkte (*„[...]Somit sind Blutdruck, Gewicht und LDL-Cholesterin keine validierten Surrogatendpunkte und ermöglichen keine adäquate Beurteilung der Effekte auf die Morbidität.“*; S. 31).

Tatsächlich ist die Datenlage zu primäre Therapie-Endpunkten beim M. Cushing trostlos schwach. Von den verfügbaren endokrinen Therapie-Endpunkten basales Plasma-ACTH, basales Serum-Cortisol, Speichel-Cortisol, Cortisol nach Dexamethason ist das UFC unter lauter schwachen der eindeutig am besten evaluierte, da er die Zeit-integrierte 24-h Cortisolsekretion erfasst und weniger tageszeitlichen oder medikamentösen Störeinflüssen unterliegt. Der G-BA Bericht enthält keinen Hinweis darauf, wie eine UFC- Endpunkt-Validierung zu erfolgen hat, um vom G-BA akzeptiert zu werden. Im allgemeinen erfordert die Validierung eines Surrogatparameters eine Meta-Analyse von mehreren randomisierten Studien. In diesen Studien müssen sowohl das Surrogat als auch der klinische Endpunkt erhoben worden sein. In der sehr seltenen Indikation Morbus Cushing ist es unmöglich auf einen Surrogatendpunkt zu verzichten (da die Mortalität des unbehandelten M. Cushing im Studienzeitraum von 12 Monaten zu niedrig ist. Eine vorhergehende Validierung, wie vom B-GA gefordert, in Form einer Metanalyse basierend auf mehreren randomisierten Studien ist unter Berücksichtigung der Seltenheit der Krankheit (große Zentren haben in Deutschland in der Regel 2-4 Neuerkrankungen pro Jahr!) ebenfalls nicht machbar.

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Zu Punkt 1

Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Pasireotid keine Änderung. Bei Orphan Drugs erfolgt bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der GKV in Höhe von 50 Millionen Euro innerhalb 12 Kalendermonate 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. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid wird die Studie B2305 zugrunde gelegt. Bei Studie B2305 handelt es sich um eine randomisierte zweiarmige verblindete Phase-III-Studie ohne Kontrollgruppe. In den beiden Studienarmen wurde Pasireotid in zwei unterschiedlichen Dosierungen geprüft: zweimal täglich je 0,6 Milligramm (1,2 mg Tagesdosis) sowie zweimal täglich je 0,9 Milligramm (1,8 mg Tagesdosis). Das Fehlen einer Kontrollgruppe (Therapie ohne den experimentellen Wirkstoff) führt zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Nach allgemeinen Maßstäben der evidenzbasierten Medizin wird grundsätzlich eine Kontrollgruppe in Studien gefordert. Eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgrund des Studiendesigns hat der G-BA nicht vorgenommen; die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte auf der Grundlage der beobachteten Effekte in der vorliegenden Studie.

Zu Punkt 2:

Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Pasireotid keine Änderung. In der Studie B2305 traten keine Todesfälle auf. Der Endpunkt „Mittleres freies Cortisol im Urin (mUFC)“ ist als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht ausreichend validiert. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ können nicht getroffen werden. In Betrachtung des Endpunktes „Morbidity“ betrachtet der G-BA eine dauerhafte Senkung des pathologisch erhöhten Serum-Cortisolspiegels, erfasst über die Messung des mUFC, als patientenrelevant.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. C. Ross EJ, Linch DC. Lancet. 1982 Sep 18;2(8299):646-9. Cushing's syndrome--killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis.

2. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Scheingart DE, Gross C; SEISMIC Study Investigators. [Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome.](#) J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):2039-49. Epub 2012 Mar 30.

Interessenskonflikt: M. Reincke hat Vortragshonorare der Firma Novartis erhalten, ist Mitglied in Advisory Boards der Firma Novartis und hat einmalig eine Forschungsunterstützung der Firma Novartis erhalten.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Pasireotid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Oktober 2012
von 11.13 Uhr bis 12.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Schillack

Herr Lataster

Herr Dr. Thürigen

Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Dabisch (nicht anwesend)

Herr Dr. Frick

Beginn der Anhörung: 11.13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine Herren! Wir sind bei TOP 5 der heutigen Tagesordnung des Unterausschusses Arzneimittel: Anhörung zu Pasireotid. Dies ist eine mündliche Anhörung gemäß dem 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Ich begrüße heute als Anzuhörende in dieser Sitzung des Unterausschusses Herrn Schillack von dem pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH, Herrn Lataster, Herrn Thürigen und Herrn Stemmer, alle ebenfalls von Novartis, sowie Herrn Frick vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben ein schriftliches Stellungnahmeverfahren eingeleitet. In diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren zur Anhörung haben die Firma Novartis Pharma GmbH als hier antragstellender pharmazeutischer Unternehmer, die DGE, Herr Professor Reincke von der Uni München und der vfa Stellungnahmen abgegeben. Diese schriftlichen Stellungnahmen wollen wir heute in dieser Anhörung selbstverständlich vertiefen. Ich glaube, dass uns diese schriftlichen Stellungnahmen eine hinreichende Grundlage für eine fachliche Diskussion geben.

Bevor ich auf die einzelnen im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Punkte eingehe, möchte ich kurz zwei, drei einleitende Bemerkungen machen. Wir befinden uns hier in einem Verfahren, das ein Orphan Drug betrifft. Das ist ein Verfahren, das sich aufgrund der gesetzlichen Rahmenbedingungen von den üblichen Verfahren der frühen Nutzenbewertung abhebt und unterscheidet, in dem qua Gesetz ein Zusatznutzen generell als belegt gilt und das zeitlich relativ komprimiert durchgeführt wird. Deshalb wäre es wichtig, dass der pharmazeutische Unternehmer und möglicherweise auch der vfa den Zusatznutzen, so wie er aus ihrer Sicht quantifizierbar wäre, hier ein Stück weit darstellen, bevor wir darüber diskutieren. Ich glaube, wir geben Novartis erst einmal das Wort. – Bitte schön.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich würde, wenn das in Ordnung ist, gerne einleitend kurz unser Medikament vorstellen und dann im Anschluss auf allgemeine Aspekte der Nutzenbewertung eingehen.

Pasireotid, Markenname Signifor[®], ist zur Behandlung von Morbus Cushing zugelassen. Morbus Cushing ist, wie einleitend schon gesagt, eine sehr seltene Erkrankung. Ursache von Morbus Cushing ist ein gutartiger Tumor der Hirnanhangdrüse, der Hypophyse. Dieser Tumor produziert ein Hormon namens ACTH. Dieses ACTH gelangt über den Blutstrom zu den Nebennieren. Die Nebennieren werden dadurch zur Produktion von Cortisol angeregt. Die Folge ist ein chronischer Cortisolüberschuss. Dies nennt man allgemein auch Hypercortisolismus.

Zu den Symptomen von Morbus Cushing zählt unter anderem Stammfettsucht, die Patienten wirken also sehr übergewichtig. Durch eine Verlagerung von Fettpolstern kommt es auch zu einem sogenannten Vollmondgesicht und einem Büffelnacken. Lebensbedrohlicher sind die Symptome Bluthochdruck, zu hohe Cholesterinwerte, Osteoporose und Diabetes. Gleichzeitig kommt es zu einer Herabsetzung der Immunabwehr und zu psychischen Leiden; sehr häufig treten bei den Patienten Depressionen auf. Unbehandelt ist diese Erkrankung tödlich, und dies sogar in relativ kurzer Zeit.

Die Standardtherapie bei Morbus Cushing ist eine operative Entfernung des Hypophysentumors. Pasireotid ist zugelassen für die Patienten, die nicht für eine solche Operation infrage kommen oder bei denen eine solche Operation nicht erfolgreich war. Bisher, das heißt vor Zulassung von Pasireotid, erfolgte die medikamentöse Behandlung dieser Patienten mit nicht dafür zugelassenen oder überhaupt nicht zugelassenen Arzneimitteln, zum Beispiel Ketoconazol, Cabergolin und Mifepriston. Keines dieser Arzneimittel ist für die Dauertherapie geeignet. Grund ist zum einen der fehlende Wirksamkeitsnachweis in der Langzeittherapie, zum anderen sind es die erheblichen und teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Einige Beispiele: Ketoconazol wirkt lebertoxisch. Cabergolin verursacht Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und wird auch mit einer Schädigung der Herzklappen in Zusammenhang gebracht. Mifepriston kennt man als Wirkstoff aus der sogenannten Abtreibungspille. Zu den Nebenwirkungen von Mifepriston gehören unter anderem Nebenniereninsuffizienz, Bluthochdruck und Veränderungen der Fortpflanzungsorgane.

In der Zulassungsstudie konnten wir zeigen, dass Pasireotid den Hypercortisolismus der Patienten wirksam reduziert. Gemessen wurde dies am Cortisolwert im Urin. Nach sechs Monaten Therapie mit Pasireotid erreichten 15 Prozent der Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und 26 Prozent der Patienten der Hochdosisgruppe eine Normalisierung der Cortisolwerte. Zusätzlich erreichten noch einmal 18 und 13 Prozent in der Niedrig- und Hochdosisgruppe ein partielles Ansprechen. Partielles Ansprechen war hier definiert als eine Reduktion der Cortisolwerte um ≥ 50 Prozent, ohne dass gleichzeitig eine Normalisierung erreicht wurde.

Mit sinkenden Cortisolwerten nahmen auch die klinischen Symptome der Erkrankung ab. Der Bluthochdruck sank, der Cortisolüberschuss ging zurück und auch das Übergewicht wurde reduziert. Gleichzeitig kam es zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Nebenwirkungen gleichen denen anderer Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe; Pasireotid ist ein sogenanntes Somatostatin-Analogon. Eine Ausnahme bildet ein erhöhtes Auftreten von Hyperglykämien, also von Überzuckerung. Diese werden entsprechend der Fachinformation von der Europäischen Arzneimittelbehörde als handhabbar eingestuft. Somit ist aus unserer Sicht Pasireotid das einzige zugelassene und wirksame Arzneimittel für diese lebensbedrohliche Erkrankung.

Pasireotid ist ein Orphan Drug, also ein Arzneimittel für die Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000. Nach dieser Verordnung können Arzneimittel durch die Kommission nur als Arzneimittel für seltene Erkrankungen ausgewiesen werden, wenn nachgewiesen ist, dass es entweder noch keine zufriedenstellende Methode gibt oder – sollte solch eine Methode schon existieren – für die Patienten ein erheblicher Zusatznutzen besteht. Das heißt, Arzneimittel, die diese Kriterien erfüllen, weisen mit der Ausweisung als Orphan Drug bereits einen Zusatznutzen auf.

Konsequenterweise ist in § 35a SGB V formuliert, dass der pharmazeutische Unternehmer eines solchen Arzneimittels Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen nicht vorlegen muss. Im Umkehrschluss muss der pharmazeutische Unternehmer nur Angaben zu zugelassenen Anwendungsgebieten, zur Anzahl der Patienten, zu den Therapiekosten und zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung machen.

Nach unserer Auffassung verstößt § 12 der G-BA-Verfahrensordnung gegen diese gesetzliche Regelung, wenn vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus verlangt

wird, das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen. Eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens setzt nämlich stets den Nachweis des Zusatznutzens voraus. Dieser ist hier nach § 35a gerade nicht zu führen.

Herr Vorsitzender, wenn es für Sie in Ordnung ist, wird Herr Schillack kurz noch weiter darauf eingehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Darf ich da kurz einhaken?

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Selbstverständlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir haben, glaube ich, in diesem ersten Teil, nachdem Sie freundlicherweise den allgemeinen Überblick gegeben haben, über die Frage zu diskutieren, die sowohl von Ihnen als auch vom vfa vorgetragen worden ist: In welchem Umfang hindern § 35a und die gesetzliche Fiktion eines gegebenen Zusatznutzens den G-BA daran, auf der Basis der vorhandenen bewertbaren Dokumente einen Zusatznutzen zu quantifizieren? Dass der Zusatznutzen als belegt gilt, ist zwingend gesetzliche Folge. Seine etwaige Klassifizierung, die ja für Erstattungsverhandlungen etc. von erheblichem Belang ist, könnte und müsste nach unserer Auffassung aber auch Gegenstand einer Bewertung sein. Sie sagen: Hier ist für eine Bewertung des G-BA generell kein Raum.

Ich bitte Sie, auf folgende nachgelagerte Frage einzugehen: Wenn es denn eine Befugnis gäbe, einen Zusatznutzen zu quantifizieren, der de lege lata nach der gesetzlichen Fiktion als gegeben zu unterstellen ist, in welcher Form müsste im Zuge eines Anhörungsverfahrens dann eine mögliche Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss auch zum Bestandteil des Stellungnahmeverfahrens gemacht werden? Sie sagen ja, wenn ich das richtig verstehe – das sind die beiden Rechtsfragen, über die zunächst zu diskutieren ist –, dass, wenn es eine Legitimation oder eine Berechtigung des Gemeinsamen Bundesausschusses in diesem Orphan-Drug-Verfahren gäbe, einen Zusatznutzen zu quantifizieren, diese Quantifizierung jedenfalls auch Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens sein müsste; denn diese würde für Sie als pharmazeutischer Unternehmer einen wesentlichen Gesichtspunkt für die Bewertung darstellen. Über beide Fragen ist jetzt im Lichte der Besonderheiten des Orphan-Drug-Verfahrens zu diskutieren.

Ich sage an dieser Stelle: In dem normalen Verfahren der frühen Nutzenbewertung haben wir in aller Regel ein Votum des IQWiG, in dem eine Tendenz – jedenfalls des IQWiG – für einen möglichen Beschluss erkennbar ist. Das ist aber immer noch keine Positionierung des Gemeinsamen Bundesausschusses, weil wir als Gemeinsamer Bundesausschuss eben das Stellungnahmeverfahren, das Anhörungsverfahren in allen Verfahren als wichtige Erkenntnisquelle für die endgültige Bewertung, die der Gemeinsame Bundesausschuss dann anstellt, ansehen. Das gilt sowohl in den Orphan-Drug-Verfahren als auch in den normalen Verfahren gemäß § 35a.

Vor diesem Hintergrund habe ich eine ganz herzliche Bitte. Sie sagen als Hilfsargumentation: Wenn es denn eine Befugnis des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Quantifizierung eines Zusatznutzens gibt, hätte diese Ihnen kundgetan werden müssen. Würden Sie dann bitte unser Anliegen aufgreifen und aus Ihrer Sicht ein Votum abgeben, eine Sichtweise darstellen, wie Sie auf der Basis dessen, was ja Gegenstand der Beratung ist, den Nutzen des hier in Rede stehenden Wirkstoffes einschätzen? Ansonsten diskutieren wir in den Anhörungen auf der Basis der Vorabbeurteilungen des IQWiG darüber, ob das

jetzt die richtige Richtung ist oder nicht. Wir hier hätten ein sehr großes Interesse dran, von Ihnen zu erfahren, wie Sie selbst – als pharmazeutischer Unternehmer oder als Verband – den Zusatznutzen quantifizieren.

Wir haben hier auch sehr interessante Stellungnahmen der Fachgesellschaft und eines Professors der Uni München bekommen, die auch schon ein Stück weit die Richtung weisen. Ich weise darauf hin, damit wir dann auch ein bisschen konkreter werden können. – Bitte schön.

Herr Schillack (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich wollte kurz zusammenfassen zu meinem Vorredner: Dass gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 zweiter Halbsatz die Nachweise nach Satz 3 Nrn. 2 und 3 zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen nicht vorgelegt werden, weil der Zusatznutzen als belegt gilt, hatten Sie ja festgestellt. Aus Sicht von Novartis ist es deshalb denklogisch nicht vorstellbar, warum und wie dann trotzdem das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nachgewiesen werden soll. Dieses Erfordernis ist aus Sicht von Novartis rechtswidrig. Trotzdem werden wir, wie Sie gerade gewünscht haben, aus Gründen höchster Vorsicht jetzt auch auf der Grundlage der Verfahrensordnung zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens Stellung nehmen, um hier verfahrensmäßig die Rechte zu wahren.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Ich würde noch ganz kurz erläutern, bevor wir zum medizinischen Teil kommen, dass unserer Ansicht nach die vorliegende Nutzenbewertung vom G-BA sowohl den Feststellungen der Europäischen Arzneimittelbehörde als auch der G-BA-Verfahrensordnung widerspricht, und dann, wenn es recht ist, zum medizinischen Teil kommen. Ist das in Ordnung?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Danke. – Wir haben festgestellt, dass die Autoren bei der Nutzenbewertung im Wesentlichen vier Kritikpunkte äußern: die Aussagekraft des Studiendesigns, die Validität der primären Endpunkte und die der sekundären Endpunkte sowie eine mögliche Verzerrung aufgrund der hohen Abbruchraten.

Wir meinen, dass die Nutzenbewertung hier der Bewertung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA widerspricht. Der Vorrang der Bewertung der Zulassungsbehörde ist ja in § 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung festgelegt, die Sie ja auch kennen. Bewertet die Zulassungsbehörde Pasireotid als wirksam, weil es den Hypercortisolismus reduziert und die Symptome verbessert, so ist diese Bewertung als ausreichender Wirksamkeitsbeleg für die Nutzenbewertung rechtsverbindlich vorgegeben. Indem die Nutzenbewertung den primären und sekundären Endpunkt nicht als valide Nutzenparameter anerkennt, widerspricht sie der Bewertung der Zulassungsbehörde und verstößt damit gegen § 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung.

Weiterhin denken wir, dass diese Bewertung der G-BA-Verfahrensordnung widerspricht, da die Vorgaben für Orphan Drugs vorsehen, dass die Absätze 1 bis 6 von § 5 der Verfahrensordnung für Orphan Drugs nicht gelten. Das bedeutet, dass im Dossier keine Angaben zur Ausheilkraft und Nachweise vorzulegen sind. Die Beurteilung der Nachweise ist somit nicht Gegenstand der Nutzenbewertung. Dagegen wird in der Nutzenbewertung

durchgehend verstoßen. Als Beispiel würden wir gerne den primären Endpunkt Normalisierung des Hypercortisolismus nennen.

Der Hypercortisolismus ist, wie eingangs erläutert, die Ursache der hohen Morbidität und Mortalität bei Morbus Cushing. Da eine vergleichende Studie mit dem Endpunkt Sterblichkeit aus praktischen und ethischen Gründen nicht möglich war, wurde in Abstimmung mit der EMA die Normalisierung des Hypercortisolismus als primärer Endpunkt festgelegt. In der Nutzenbewertung wird nun unterstellt, dass im Dossier keine Validierungsstudien zu diesem Endpunkt vorgelegen hätten. Gleichzeitig wird aber auch festgestellt, dass für Orphan Drugs derartige Nachweise gar nicht vorgelegt werden müssen. Trotzdem schlussfolgern die Autoren der Nutzenbewertung, dass aufgrund fehlender Validierungsstudien der primäre Endpunkt kein valider Surrogatendpunkt für die Mortalität sei.

Ähnlich verhält es sich auch bei der Bewertung des Studiendesigns und der sekundären Endpunkte. Es kann nicht zulässig sein, dass unter Berufung auf die evidenzbasierte Medizin Validierungsanforderungen gestellt werden, die laut der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für Orphan Drug nicht vorzulegen sind.

Sollte also der Gemeinsame Bundesausschuss eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens vornehmen wollen, so soll diese auf der Grundlage der Feststellungen der Zulassungsbehörde und unter Berücksichtigung der im § 7 Abs. 7 Nrn. 1 bis 4 genannten Kriterien erfolgen. Wie eingangs erläutert, ist Pasireotid das einzige zugelassene und verfügbare Arzneimittel für die lebensbedrohliche Erkrankung Morbus Cushing. Die Zulassungsbehörde hat festgestellt, dass Pasireotid den Hypercortisolismus bei Morbus Cushing normalisieren kann und damit die Möglichkeit gibt, die Mortalität und Morbidität der Patienten zu reduzieren. Weiterhin verbessert Pasireotid die klinischen Zeichen und Symptome sowie die Lebensqualität der Patienten. Damit ist unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der bestehenden Versorgungslücke dieser Patienten zumindest ein beträchtlicher Zusatznutzen belegt.

Ich würde gerne Herrn Schillack und Herrn Thürigen bitten, das noch weiter zu erläutern.

Herr Schillack (Novartis Pharma): Zur Feststellung der Wirksamkeit wird im EPAR der EMA ausdrücklich auf den Endpunkt Hypercortisolismus abgestellt. Es liegt somit mit den Anforderungen von § 7 Abs. 2 Satz 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein eindeutiger Zusatznutzen vor; denn die Ausführungen im EPAR sind Feststellungen der Zulassungsbehörde über die Wirksamkeit des Arzneimittels. Die Anforderungen der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sind unserer Meinung nach hier erfüllt. Ich darf zitieren aus dem EPAR-Report auf Seite 85:

Since hypercortisolism, whatever UFC value, leads to an increase in morbidity and mortality the aim of treatment should be the normalisation of mUFC.

Das heißt, das Ziel der Behandlung soll die Normalisierung des medialen Urin-Cortisolwerts sein. Genau diesen Parameter haben wir untersucht. Es handelt sich somit um einen validen primären Endpunkt. Dies führt zu folgender Bewertung des Zusatznutzens von Pasireotid, auf die Herr Thürigen nun eingehen wird.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Zur Aussagekraft des Studiendesigns möchte ich erstens sagen, dass es sich bei Erkrankung Morbus Cushing, wie eingangs

erläutert, um eine äußerst seltene Erkrankung handelt. „Äußerst selten“ heißt, wir reden von einer Inzidenz von zwei Patienten oder zwei Fällen pro Million Einwohner und Jahr. Außerdem kommt in unserem Fall die medikamentöse Therapie nur für die Patienten infrage, bei denen eine chirurgische Entfernung des Hypophysenadenoms nicht möglich oder nicht erfolgreich war, was natürlich die Population für eine klinische Untersuchung weiter verkleinert.

Zweitens handelt es sich auch nach Ansicht aller Experten um eine lebensbedrohliche Erkrankung, insbesondere weil aufgrund der Erkrankung häufig eine verschleppte Diagnose vorliegt; das heißt, Patienten sind im Mittel seit sechs Jahren, zum Teil auch schon länger erkrankt und benötigen deshalb dringend eine Therapie. Meist sind die Patienten körperlich und auch psychisch absolut – erlauben Sie mir den Begriff – am Ende und benötigen dringend eine wirksame Therapie.

Drittens sind die bislang angewendeten, nicht zugelassenen Off-Label-Medikamente, wie ebenfalls schon ausgeführt, aufgrund der teilweise schwierig zu beurteilenden und meist auch schwerwiegenden Nebenwirkungen nur absoluten Experten vorbehalten und deshalb nicht als Vergleichstherapie geeignet.

Aufgrund der Punkte, insbesondere der meist dringlichen Situation, in der sich die Patienten befinden, ist ein Studiendesign mit einem Kontrollarm ethisch und medizinisch nicht vertretbar. Dies haben auch die Zulassungsbehörden anerkannt. Das vorliegende Studiendesign unserer Zulassungsstudie wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA festgelegt.

Aus medizinischer Sicht hat Novartis in der schwierigen Situation die bestmögliche Studie für eine Zulassungsstudie gewählt, nämlich die randomisierte zweiarmige Studie, in der beide Arme mit Verum in unterschiedlichen Dosen behandelt werden. Beide Dosen sind aufgrund der bisherigen Phase-II-Ergebnisse so gewählt, dass von einer ausreichenden Wirkung für die Patienten ausgegangen werden konnte. Insofern konnte auch nicht auf eine vergleichende Analyse der beiden Arme abgezielt werden. Sinn der beiden unterschiedlichen Arme ist, deskriptiv einen Dosiseffekt zeigen zu können, im Wesentlichen aber für jeden einzelnen der beiden Arme auf Basis der Annahmewahrscheinlichkeit, bezogen auf die klinische Relevanz, die Effektivität von Pasireotid zu zeigen.

Die EMA hat die Wirksamkeit von Pasireotid anerkannt. Hier kommen wir wieder zurück zu den vorgenannten Punkten meiner Kollegen, insbesondere zu der Tatsache, dass die Gesetzgebung für Fälle der sehr seltenen Erkrankungen für Patienten mit hohem Leidensdruck besondere Voraussetzungen schaffen wollte. Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sieht eine Bewertung auf „Grundlage der bestverfügbaren Evidenz“ vor. Aus unserer Sicht ist die von Novartis durchgeführte Studie hier in dem Fall das Bestmögliche.

Weiterhin kommen wir zur Validität der primären und sekundären Endpunkte. Der primäre Endpunkt, wie Herr Stemmer schon erläutert hat, ist der Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des Cortisolwertes, genannt mUFC, das mediane freie Cortisol im Urin. Für eine Studie, die zum Beispiel direkt auf einen Endpunkt wie Overall Survival abzielen würde, müssten Patienten vermutlich mindestens zehn Jahre oder noch länger beobachtet werden. Hätte diese Studie dann einen positiven Effekt gezeigt, wäre Pasireotid bis mindestens zum Jahr 2020 oder noch länger nicht zugelassen worden und somit anderen Patienten

vorenthalten worden, für die eine lebenswichtige oder lebenserhaltende Therapieoption damit noch nicht zugänglich wäre.

Im umgekehrten Fall – hätte also Pasireotid nicht den gewünschten Therapieeffekt gezeigt – wären Patienten über ein Jahrzehnt mit einer nicht wirksamen Therapie behandelt worden und hätten gleichzeitig eine andere, wenn auch nicht zugelassene Therapie in der Zwischenzeit nicht bekommen können, um den eindeutigen Beleg für die Wirksamkeit von Pasireotid zu zeigen. Insofern ist der gewählte primäre Endpunkt, also die Menge des Cortisols im Körper als direkte Funktion des krankheitsauslösenden Botenstoffs ACTH und der Produktion und Sekretion des Cortisols aus den Nebenhöhlen, der Endpunkt, der die Ursache aller die Erkrankung ausmachenden klinischen Zeichen und Symptome beschreibt. Die Normalisierung des Cortisols ist somit auch aus klinischer Sicht das bestmögliche Ergebnis, wenn wir von Patienten ausgehen, für die eine Entfernung des Adenoms selbst nicht möglich oder erfolglos war.

Auf die Verbindung zwischen Cortisolwert und Mortalität sind wir bereits im Dossier und auch in unserer schriftlichen Stellungnahme eingegangen. Ich möchte von daher dies nicht wieder rezitieren. Wir sind der Meinung, dass die verwendeten Endpunkte und die Methoden, sie zu messen, die jeweils bestmöglichen in der schwierigen Situation sind, da die Erkrankung zwar lebensbedrohlich, jedoch langsam fortschreitend ist. Die Patienten sind ja meist jung und benötigen dringend die wirksame Therapie.

Auch zu den sekundären Endpunkten haben wir unter anderem im Dossier und im Rahmen unserer schriftlichen Stellungnahme Angaben gemacht. Am Beispiel der Hypertonie, die hier eine wesentliche Symptomatik darstellt, konnten wir erörtern, dass alle wesentlichen Krankheitssymptome erfasst wurden. In nahezu allen, also Depression, Bluthochdruck, Fettleibigkeit und, was auch nicht unwesentlich ist, Lebensqualität, hat sich unter der Therapie eine wesentliche, das heißt klinisch bedeutsame Verbesserung gezeigt. In der Natur einer seltenen Erkrankung liegt, dass Kohortenstudien über viele Jahre und mit statistisch zweifelsfreien Belegen für die Validität der Parameter innerhalb der Indikation äußerst selten vorliegen. Wir können Ihnen jedoch an dieser Stelle in Aussicht stellen, dass Novartis in Vereinbarung mit der EMA eine Therapiebeobachtungsstudie starten wird. Es ist geplant, in dieser mindestens 100 Patienten über mindestens zwei Jahre unter den sogenannten Alltagsbedingungen zu dokumentieren. Die Ergebnisse dieser Studie werden jedoch erst in einigen Jahren vorliegen.

Zum letzten Kritikpunkt, der Verzerrung aufgrund der Abbruchraten: Unter der Therapie mit Pasireotid wurde bei circa 40 Prozent aller Patienten eine vollständige Normalisierung oder eine erhebliche, das heißt mindestens 50-prozentige Reduktion der Cortisolwerte erreicht. Dies ist gemessen an der ITT-Analyse. ITT meint Intention-to-Treat. Wie eingangs schon erläutert, sind die Patienten in der Situation eines starken Leidensdrucks und benötigen dringend die wirksame Therapie.

Für die Patienten, für die Pasireotid keine Reduktion der Cortisolwerte zeigte oder die eine Unverträglichkeit hatten, war demnach im Studienprotokoll explizit die Möglichkeit zum Therapieabbruch vorgesehen. Abgesehen davon, ist es natürlich nach Good Clinical Practice den Patienten jederzeit erlaubt, die Studie abzubrechen. Die Therapieabbrecher teilten sich im Wesentlichen in drei Gruppen, zum einen die Patienten mit einer Unverträglichkeit, zum zweiten die Patienten mit unzureichender Wirkung – das heißt, weniger als die 50-Prozent-Reduktion des Cortisols oder kein klinischer Nutzen bezogen auf die Symptomatik des

Morbus Cushing – und eine dritte Gruppe, die weder zu wenig Wirkung noch eine Unverträglichkeit aufwies, aber dennoch die Behandlung abbrach. Nach Studienbericht machten diejenigen, die ihre Einwilligung zurückgezogen hatten, circa 30 Prozent der Abbrecher in den ersten drei Monaten aus. Für einen Teil dieser Patienten, die, wohlgemerkt, nicht operabel sein mussten oder deren OP erfolglos war, hatte dies einen guten Grund: Sie wurden operabel. Dies soll natürlich nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Patienten meist aufgrund von Nebenwirkungen oder unzureichender Wirksamkeit abgebrochen haben. Novartis hat entsprechend der ITT-Analyse jeden Abbrecher als Non-Responder gezählt, auch wenn er zum Zeitpunkt des Abbruchs zum Beispiel eine partielle Kontrolle oder Reduktion des Cortisols aufwies.

Die Completer-Analysen, die wir aufgrund Ihrer Nachfragen in unserer schriftlichen Stellungnahme nachgereicht haben, zeigen, dass es einen konsistenten Nutzen der Therapie in Bezug auf Blutdruck, Gewicht, Cortisolwerte etc. gab. Wir können zwar theoretisch Ihrer Argumentation folgen, dass es möglicherweise eine Verzerrung gibt, in den Studienergebnissen ist eine solche Verzerrung jedoch nicht zu sehen. Im Gegenzug ist im Studienbericht und auch in der Fachinformation dargelegt worden, dass es einen negativen prädiktiven Wert bei Nichterreichen der Normalisierung nach ein bis zwei Monaten gibt. Ich verweise hier auch auf die Publikation von Colao.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Möchte sonst noch jemand vom pharmazeutischen Unternehmer vortragen? – Dann richte ich die Frage an den vfa, ob er noch ergänzend vortragen möchte oder ob wir hier jetzt erst einmal eine Fragerunde machen sollen.

Herr Dr. Frick (vfa): Derzeit habe ich keine Ergänzungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Vorträge. Ich will einmal versuchen, abzuschichten, bevor wir in die Fragerunde gehen.

Niemand stellt infrage, dass durch die Zulassung die Wirksamkeit des Wirkstoffes gesetzt ist. Das ist die rechtliche Folge der Zulassung. Niemand stellt infrage, dass der Zusatznutzen als gegeben gilt. Die Frage, mit der wir uns hier beschäftigen – das ist, glaube ich, aus der Systematik des § 35 auch bei den Orphan Drugs ableitbar –, ist: Wie ist ein solcher Zusatznutzen zu quantifizieren? Wenn man einfach aus der gesetzlichen Festlegung, dass der Zusatznutzen als belegt gilt, folgern würde, dass danach keine weitergehenden Bewertungen mehr anzustellen sind, dann wäre das ganze Verfahren, so wie es in § 35 für die Orphan Drugs vorgesehen ist, ein Stück weit sinnentleert. Deshalb ist die für mich entscheidende Frage: Wie kann ein solcher Zusatznutzen quantifiziert werden? Wenn er nicht quantifizierbar wäre oder wenn die gesetzliche Folge daraus, dass er als belegt gilt, wäre, dass die Dinge einfach so weiterlaufen, müsste diese Frage spätestens dann, wenn über Erstattungsbeträge diskutiert wird, gestellt werden.

Ich sehe den Sinn des gesetzlichen Verfahrens bei den Orphan Drugs darin, dass ein Stück weit über eine Klassifizierung des Zusatznutzens, den der Gesetzgeber ja nicht quantifiziert, wichtige Feststellungen, Entscheidungen getroffen werden. Dass diese auf der Basis der vorliegenden und gegebenen Studienlage getroffen werden sollen, ist auch klar.

Für mich stellt sich deshalb zu Beginn die Frage – diese möchte ich noch einmal stellen –: Wie quantifizieren Sie selbst den Zusatznutzen des hier zur Bewertung vorliegenden

Wirkstoffes? In Ihrer schriftlichen Stellungnahme sind Sie davon ausgegangen, dass, wenn ich es richtig gelesen habe, ein erheblicher Zusatznutzen gegeben ist. So lese ich es gerade auch noch einmal. „Erheblich“ ist nach der Definition der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein ganz klar umschriebener Tatbestand. Gerade haben Sie, Herr Dr. Stemmer, in Ihrem Vortrag gesagt: zumindest beträchtlich. Mir geht es jetzt darum, dass man, wenn die anderen Fragen gestellt sind, noch einmal darauf eingeht, dass man versucht, darzulegen, woher dieser Widerspruch kommt oder dass es gar keinen Widerspruch gibt, weil Sie sich nur versprochen haben. Das sollten Sie tun, damit dieser Punkt geklärt wird. Für mich ist das von entscheidender Bedeutung. Das wäre die Frage, die ich an den Anfang stelle.

Ich würde jetzt die Bänke bitten, in einer Runde Fragen zu definieren, damit wir hier über die einzelnen Punkte diskutieren können. – Vielleicht können Sie zuerst einmal auf „erheblich“ und „beträchtlich“ eingehen.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Im Dossier haben wir eine Unterscheidung zwischen Patienten, die eine Normalisierung des Hypercortisolismus erreichen, und denen, die nur partiell ansprechen, vorgenommen. Wir haben eine Metaanalyse vorgelegt, die zeigt, dass die Patienten, die eine Normalisierung des Hypercortisolismus erreichen – in dem Fall nicht aufgrund von Medikamenten, sondern aufgrund einer Operation –, eine erhebliche Lebensverlängerung haben. Deswegen fordern wir für die Patienten, die eine Normalisierung des Hypercortisolismus erreichen, einen erheblichen Zusatznutzen. Auch Patienten, die nur ein partielles Ansprechen erreichen, profitieren von einer Verbesserung der klinischen Symptome, zum Beispiel wird der Bluthochdruck gesenkt; Bluthochdruck korreliert ja auch mit dem Überleben. Zusätzlich verbessern sich weitere Symptome. Auch die Lebensqualität verbessert sich. Deswegen fordern wir für diese Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen. Deswegen hatte ich gesagt: zumindest beträchtlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Gibt es vonseiten der Bänke und der Patientenvertretung Fragen zu dem, was vorgetragen wurde? – Ja, bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde nach Ihrer Diskussion des Studiendesigns jetzt gern noch eine Frage dazu stellen. Sie haben ja ganz richtig beschrieben, dass diese Patienten auch jetzt eine Behandlung erhalten. Sie beschreiben ganz richtig, dass das eine nicht zugelassene Behandlung ist, eine Behandlung, die in die Hände von Spezialisten gehört. Aber es gibt keinen therapeutischen Nihilismus. Diese Patienten werden behandelt.

Jetzt machen Sie zu einem sehr frühen Zeitpunkt, wo Sie sehr wenig über Ihr Präparat wissen, eine Studie, in der die Patienten in beiden Armen diese experimentelle Behandlung bekommen, und zwar nicht add-on zu dem, was im Moment Therapiestandard ist, sondern Sie setzen das Präparat allein ein. Sie verlangen von diesen Patienten ein Wash-out der Medikation, die sie bisher für diese Erkrankung erhalten, und Sie erlauben auch nicht, dass diese Medikation in der Studie gegeben wird. Ich muss sagen: Dieses Studiendesign sehe ich kritisch. Sie hätten aus meiner Sicht auch eine Studie machen können, in der Sie Ihr neues experimentelles Treatment mit der bisher verwendeten Behandlung im Sinne einer Best Supportive Care vergleichen. Sie hätten damit eine kontrollierte Studie gehabt, und wir hätten damit eine sichere Aussage, ein besseres Wissen über Ihr Präparat für diese

Patienten gehabt. Mir erschließt sich nicht ganz, wie Sie dieses Studiendesign anlässlich dieser möglichen Alternativen rechtfertigen.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich nehme dazu gerne Stellung. Man muss dazu wissen, dass die verschiedenen off-Label eingesetzten Medikamente keine Standardtherapie für den Morbus-Cushing-Patienten darstellen, nicht nur, weil sie nicht zugelassen sind, sondern auch, weil für jeden Patienten individuell entschieden werden muss, welches dieser nicht zugelassenen Medikamente sich aufgrund der Komorbiditäten für den jeweiligen Patienten am besten eignet. Insofern ist es sehr schwierig, eine vergleichende Studie aufzusetzen, in der man zum einen die Off-Label-Medikamente im Rahmen der Studie vorgibt und zum anderen eine, wie Sie schon sagten, nicht zugelassene und zu dem Zeitpunkt noch nicht ausreichend untersuchte Substanz add-on gibt. Beantwortet das Ihre Fragen?

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Ich würde noch gerne ergänzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ergänzen Sie, bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Danke. – Grundsätzlich ist es so, dass diese Arzneimittel, die off-Label eingesetzt werden, richtig gefährlich sind. Wir hätten keinen derartigen Vergleichsarm machen können, weil wir die Patienten gefährdet hätten. Das konnten wir einfach nicht riskieren. Wie ich eingangs gesagt habe: Ketoconazol ist lebertoxisch. Es wird deswegen nach Auskunft des BfArM möglicherweise vom Markt genommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Dazu zwei Punkte. Zu der letzten Anmerkung: Ich würde davon ausgehen, dass in einer solchen Studie die bestverfügbare Supportive Care gegeben wird, auch unter Berücksichtigung all dieser Argumente, die Sie jetzt aufgeführt haben.

Ihrem ersten Einwurf, dass es schwierig wäre, das in der Studie zu realisieren, weil die Patienten eine individuelle Anpassung dieser Medikamente brauchen und man das nicht in einem Studienarm vorgeben kann, stimme ich überhaupt nicht zu. Es ist ohne weiteres möglich, eine Studie durchzuführen, in der Sie im Vergleichsarm eine individuell angepasste optimale Therapie für die Patienten erlauben. Sie müssen da keine Vorgaben machen für Präparate, Dosierungen, wie auch immer, sondern Sie könnten den Ärzten die Möglichkeit geben, die Patienten so zu behandeln, wie sie sie auch jetzt behandeln. Das wäre dann der Vergleich der aktuell bestverfügbaren Therapie mit Ihrer neuen experimentellen Therapie.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich werde noch einmal darauf antworten. Wir haben dieses Studiendesign natürlich auch in Erwägung gezogen und, wie ich schon gesagt habe, mit den beiden Zulassungsbehörden, die am Wichtigsten sind, weil sie auch eine Strahlkraft haben, also der FDA und der EMA, diskutiert. Auch diese beiden Zulassungsbehörden haben das Studiendesign, das Novartis verwendet hat, vorgegeben bzw. vorgezogen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, herzlichen Dank. – Wir haben Frau Müller, Frau Nahnauer, Frau Grell und Herrn Kulig. – Bitte schön.

Frau Dr. Müller: Wir haben ja eben darüber diskutiert, inwiefern es überhaupt einen Therapiestandard gibt, gegen den hätte verglichen werden können, was also dafür infrage kommt. Ich hätte eine Frage zu einer Therapiemöglichkeit, über die in unseren Augen jetzt nicht so genau diskutiert wurde. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen. Ich frage nach dem Stellenwert der Strahlentherapie, die ja heutzutage dank der modernen Methoden auch bei nicht operablen Hypophysentumoren durchaus infrage kommt; je nachdem, wie der Tumor liegt, kann man unter Umständen Erfolge erzielen. Das wäre eine kurative Therapieoption. Wie sehen Sie das? In der Zulassung – Second Line nach OP oder bei keiner OP-Möglichkeit – wird auf die Strahlentherapie nicht eingegangen. Bei Ihrer Studie hatten Sie ja Patienten ausgeschlossen, die in den letzten zehn Jahren eine Strahlentherapie hatten. Könnten Sie sich dazu kurz äußern?

Ich habe dann noch eine zweite Frage. Ich weiß nicht, ob ich diese jetzt oder nach Ihrer Antwort stellen soll.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Ich gehe erst kurz auf die Frage zur Strahlentherapie ein. Strahlentherapie – da haben Sie recht – ist eine sehr wirkungsvolle Therapie. Die Sache ist so: Nach unserer Kenntnis dauert es Monate bis Jahre, bis die Wirkung eintritt. In diesem Zeitraum ist eine Arzneimitteltherapie, also wieder Off-Label-Use, erforderlich. Insofern sind das keine Therapiealternativen. Pasireotid wird sicherlich auch eingesetzt werden, um die Zeit bis zum Wirkungseintritt der Strahlentherapie zu überbrücken. Das kann man also nicht miteinander vergleichen.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich darf vielleicht noch ergänzen. Der Hintergrund, warum eine Strahlentherapie in den vergangenen zehn Jahren nicht stattgefunden haben durfte, ist der, dass es, um einen eindeutigen Beleg der Wirksamkeit des Medikaments nachzuweisen, natürlich keine Vermischung von Effekten einer Strahlentherapie und einer medikamentöser Therapie geben darf. Denn dann ist es für die Zulassungsbehörde schwierig, zu sagen, woher der positive Effekt kam, insbesondere wenn die Strahlentherapie erst nach Monaten bis Jahren greift und das auch nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt, den man vorhersehen kann. Die Wirkung kann individuell unterschiedlich – nach sechs Monaten oder nach zwei Jahren – eintreten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Dazu noch eine kleine Ergänzung: In Ihrer Studie sind ja, wie Sie schon sagten, Patienten ausgeschlossen gewesen, die in den letzten zehn Jahren eine Strahlentherapie hatten. Aufgrund dieser Zulassungsstudie wird man das Medikament wahrscheinlich nicht zur Überbrückung nach einer Strahlentherapie einsetzen; denn man hat ja keine Daten für diese Patienten. Dies bloß als Anmerkung.

Meine zweite Frage: Wie sehen Sie die relativ hohe Rate von Therapieabbruchern? Sie sind ja bezüglich des primären Endpunktes schon darauf eingegangen und haben gesagt, dass Sie diese im Sinne eines Worst-Case-Szenarios als Therapieversager gewertet haben. Da ist das berücksichtigt worden. Aber wie sehen Sie das in Bezug auf die Aussagekraft der Ergebnisse zu den sekundären Morbiditätsendpunkten? Wie bewerten Sie da den Einfluss? Die Möglichkeit, dass es da zu einer Verzerrung kommt, ist ja doch recht hoch. Es wäre schön, wenn Sie dazu Stellung nehmen könnten.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich würde gerne noch einmal zu Ihrer Anmerkung zurückkommen, die Sie bezüglich der Strahlentherapie gemacht haben. Ich denke schon, dass die Rationale gegeben ist, die medikamentöse Therapie mit Pasireotid als Überbrückungstherapie einzusetzen. Es ging ja jetzt bei dem Studiendesign lediglich darum, die Vermischung der Effekte auszuschließen, was ja nicht bedeutet, dass man es nicht trotzdem einsetzen könnte und würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir enthalten uns jeder Bewertung. – Wer beantwortet die zweite Frage zu den Abbrechern?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zu der Aussagekraft der sekundären Endpunkte aufgrund der Abbruchraten haben wir ja am Beispiel des Hypertonus gezeigt, das in der schriftlichen Stellungnahme enthalten ist – ich hoffe, Sie haben es wahrgenommen –, dass wir durchaus zeigen konnten, dass die Therapieabbrüche auf diese sekundären Endpunkte keine wesentliche Einflussnahme hatten.

Man muss natürlich auch dazu sagen, dass im Großteil die Patienten abgebrochen haben, die keinen Erfolg in der Therapie hatten. Insofern wäre es ja auch wenig glaubhaft, wenn man sagen würde: Diejenigen, die bei der Therapie bleiben, haben einen schlechteren Effekt. Im Gegenteil: Man würde ja sowieso erwarten, dass, wenn das Medikament eine positive Wirkung auf den Patienten hat und er dementsprechend in der Therapie bleibt und man alle anderen aus der Analyse herausnimmt, der Effekt noch besser werden würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie haben dazu sicher noch eine Nachfrage. Wobei ich an der Stelle sage – nur der guten Ordnung halber –: Sie können schon davon ausgehen, dass Frau Müller alles wahrgenommen hat, was Sie schriftlich vorgelegt haben. Und wenn sie jetzt Fragen stellt, dann dienen die nur der Fundierung dessen, was wir wahrgenommen haben, was aber durchaus an der einen oder anderen Stelle noch Anlass zur kritischen bzw. sachkritischen Reflexion gibt.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank dafür, dass Sie das noch einmal erläutert haben. Aber das heißt im Endeffekt, wie Sie es eben auch dargelegt haben, dass die Wirksamkeit dadurch eher überschätzt wird. Der Effekt wird sozusagen in Bezug auf die Population überschätzt. Das ist auch das, worauf ich eigentlich hinauswollte.

Als zweites habe ich noch eine ganz kleine Anmerkung. Wenn man Daten für eine bestimmte Subgruppe nicht hat, wenn man die in der Zulassungsstudie ausgeschlossen hat, ist es zumindest diskussionswürdig, ob diese Therapie eine Option für dieses Patientenkollektiv darstellt. Das möchte ich nur noch einmal bemerken, aber das ist jetzt hier nicht entscheidend. – Vielen Dank.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Darf ich dazu noch zwei Punkte sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zum einen heben wir natürlich bei der Wirksamkeit immer auf die ITT-Analyse ab. Was die Subpopulation angeht, ist es zum anderen ja so, wie ich auch schon dargelegt habe – das hat auch Eingang in die Fachinformation gefunden –, dass man eben schon relativ früh bestimmen kann, ob es für den Patienten einen therapeutischen Effekt gibt, und daraufhin dann die Therapie auch beenden kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Als Nächstes bitte Frau Nahnauer, dann Frau Grell und dann Herr Kongehl.

Frau Dr. Nahnauer: Meine Frage ging auch zur Strahlentherapie. Ich frage deshalb jetzt noch einmal zu der Überbrückungstherapie nach. Haben Sie denn Daten, wie sich das beeinflusst? Also nicht aus der Studie, das ist ja klar, da haben Sie das ja ausgeschlossen, da können Sie keine Daten haben. Aber haben Sie sonst irgendwelche Erkenntnisse?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zum einen gab es eine Therapieüberbrückungsstudie, die wir als sogenanntes EAP, als Expanded Access Program, begonnen haben. Das läuft in verschiedenen Ländern, es lief auch in Deutschland, um eben die Zeit zwischen der Zulassung und der tatsächlichen Einführung im jeweiligen Land zu überbrücken. Die Studie läuft noch. In Deutschland wurde sie mit der Einführung von Pasireotid natürlich beendet. Aber in vielen anderen Ländern läuft sie, und in dieser Studie wurde dieses Ausschlusskriterium mit der Radiation nicht gemacht.

Zum anderen – ich hatte es eben auch schon angedeutet – werden wir jetzt eine Beobachtungsstudie starten, in der im Sinne einer nichtinterventionellen Studie bei allen Ärzten, die mitmachen, Patienten dokumentiert werden, die aufgrund der Verschreibung die Therapie erhalten. Auch da wird man im Nachgang diese Daten erheben können. Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir die Daten nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, es ist auch keine Tendenz erkennbar?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Es ist zu früh, um das zu sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Sie hatten auf die Alternativlosigkeit bei dieser Indikation und auf die Gefährdung hingewiesen. Nur der guten Ordnung halber: Das ist für uns nicht so relevant. Mifepriston hat ja gerade eine Zulassung in den USA für diese Indikation gefunden.

Ich würde gerne mal von Ihnen wissen, warum Sie die zugelassenen Arzneimittel in Deutschland vom Markt genommen haben. Orimeten[®], das Aminoglutethimid, war ja für diese Indikation zugelassen und ist ja Ihr Produkt.

Herr Lataster (Novartis Pharma): Wir können nicht kommentieren, warum Präparate 2007 für diese Indikation von uns vom Markt genommen worden sind. Das wissen wir nicht.

(Herr Schaaber: Wer dann?)

Herr Hecken (Vorsitzender): Gut. Das kann man nur zur Kenntnis nehmen. Das ist dann halt so.

Frau Dr. Grell: Sie haben ja noch ein zweites Produkt für diese Indikation in der Schweiz zugelassen, das Metopirone[®]; das ist auch Ihr Produkt. Das haben Sie aber in Deutschland nicht zur Zulassung gebracht, oder? Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Entschuldigung. Ich höre von diesem Medikament heute zum ersten Mal. Ich bedauere.

Herr Hecken (Vorsitzender): Auch das nehmen wir dann so zur Kenntnis. – Herr Kulig, bitte. Und dann Herr Kongehl.

Herr Dr. Kulig: Ich habe noch zwei Kommentare zum Studiendesign, weil hier die Frage nach der Rationale des Designs war; das hat Frau Wieseler schon angesprochen. Das ist auch für mich eine wichtige Frage gewesen.

Ein Kommentar ist: Auf dem EPAR, Seite 9, steht zum Beispiel, dass 81 Prozent der Patienten auf Ketoconazol ansprechen würden. Von daher ergibt sich für mich auch schon die Frage, wie sich da die EMA positioniert hat. Das Ketoconazol ist ja vielleicht eine nicht ganz so schlechte Alternative für Patienten, die jetzt behandelt werden müssen. Deswegen sagten Sie ja auch, Sie wollten diese Medikamente ausschließen, weil Sie eine Vermischung der Effekte ausschließen wollten. Letztendlich wäre es aber für uns interessant, hier eine valide vergleichende Aussage zu machen, die damit ja nicht mehr gegeben ist, weil wir ja Medikamente haben, die individuell für den Patienten angepasst und benutzt werden.

Es wäre auch interessant gewesen, zu erfahren, wie das bei den Therapieabbruchern gewesen wäre, wenn man dort hätte verfolgen können, wie es denen im Vergleich ergeht, wenn sie wieder mit diesen Produkten behandelt würden.

Von daher hätten wir uns halt diese vergleichende Bewertung gewünscht. Ich würde das hier auch nicht als ganz unmöglich ansehen.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): War das jetzt eine Frage oder eine Feststellung?

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Feststellung, die aber diskutiert werden kann. Aber Sie haben vorgetragen, dass Sie das vorgelegt haben, was eben für die Zulassungen notwendig war, und dass der Wunsch und das, was rechtlich geboten war, möglicherweise in Einzelfällen auseinanderklaffen – um das einmal aus Ihrem Eingangsstatement zu verkürzen.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Das ist richtig, und dem hätte ich auch weiter nichts mehr hinzuzufügen. Ich denke, die erste Hürde ist die Zulassung. Wenn die Zulassungsbehörde beim Studiendesign Wünsche äußert, dann wird man denen natürlich entsprechen.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Wenn ich ergänzen darf: Ich hatte eingangs erläutert, dass diese Medikamente wegen ihrer Nebenwirkungen nicht zur Dauerbehandlung eingesetzt werden können. Ich denke, man kann einige dieser Medikamente – individuell ausgewählt – für eine kurzzeitige Therapie schon einsetzen. Dann trifft man im Hinblick auf die Nebenwirkungen eine Abwägung, da man sonst nichts anderes hat. Wenn man zum Beispiel vor einer Operation die Cortisolwerte absenken möchte, wurden diese Medikamente in der Vergangenheit eingesetzt.

Zum anderen: Bei den Ansprechraten sind, wie Sie erwähnt haben, hohe Zahlen genannt worden. Wenn man sich die dahinterliegenden Studien dazu anschaut, sind das meistens retrospektive Fallbeschreibungen, manchmal Fallserien, wenn überhaupt, aber meistens nur Einzelfallbeschreibungen. Insofern ist da keine Evidenz da, die die Wirksamkeit wirklich untermauern würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kongehl, bitte.

Herr Kongehl: Danke schön. – Ich möchte als Patientenvertreter die Krankengeschichte einer Cushing-Patientin zum Besten geben, und zwar so, wie sie es mir aufgeschrieben hat. Viele Punkte, die hier gerade erörtert wurden, kommen da auch zur Sprache.

1981 war die Patientin 35 Jahre alt, im Zuge der Einstellungsuntersuchung bei der Uni Bonn wurde ein sehr hoher Blutdruck festgestellt; sie

blieb deshalb unter Kontrolle in der Poliklinik. Trotz Medikation blieb der Blutdruck hoch (180:100), und es kamen im Laufe der Jahre Gelenkprobleme, Gewichtszunahme, dünne Haut, ständig blaue Flecke und stark verminderte Leistungsfähigkeit dazu.

Da von allen Seiten der Hinweis kam: weniger essen, habe ich im Frühjahr 1986 einen Fastenkurs belegt. Der begleitende Arzt hinterfragte meine mehrfachen Blutdrucksenker und wies mich in der Uni ein zur tieferen Diagnostik: Nach einem sechswöchigen Aufenthalt wäre ich fast ohne Befund entlassen worden, wenn nicht bei einer Chefvisite am vorletzten Tag der Hinweis gekommen wäre, eine CT der Sella zu machen. Ergebnis: Adenom in der Hypophyse. M. Cushing.

Im Jahr 1986, also fünf Jahre später,

erfolgte die erste Hypophysen-OP transnasal. Postoperativ kein besseres klinisches Bild. Nach sechs Wochen Neurochirurgie folgten ständige Laborkontrollen, die alle erhöhte Werte auswiesen, deshalb erneute Aufnahme in die Innere der Uni. Zur weiteren Diagnostik kam ich dann im 12/1986 in die Medizinische Klinik Innenstadt der Uni München ... Ergebnis: kein Adenom, psychisch betreuen und nach einem halben Jahr wieder einbestellen.

Laborwerte und Befindlichkeit blieben schlecht, deshalb erfolgte Anfang 1987 eine Sinus-petrosus-Katheteruntersuchung in der Uni Aachen mit dem Befund, dass im verbliebenen rechten Teil des Hypophysenvorderlappens die Lokalisation des Adenoms als gesichert anzusehen ist.

Also, diese ganze Geschichte bezieht sich auf Diagnose. Ich kenne Leute, die haben zehn Jahre gebraucht, bis sie die Diagnose hatten, und die im Laufe der Zeit ganz starke Symptome hatten.

Im Jahr 1987, also ein Jahr nach der ersten Operation,

erfolgte die zweite Hypophysen-OP transnasal.

Auch das hat nichts gebracht – ich kürze das hier so ein bisschen ab.

Die sehr stark schwankenden Cortisolwerte (typisch für einen zyklischen M. Cushing) konnten auch mit Ketoconazol

– wurde hier schon genannt –

nicht normalisiert werden. Ebenso blieben Versuche mit Cabergolin erfolglos.

Also Off-Label-Use-Geschichten.

Da die Neurochirurgen keine erneute Hypophysen-OP durchführen wollten, erfolgte 7/1994 die Entfernung beider Nebennieren. Die Laborkontrollen in den Folgejahren zeigten nach wie vor leicht erhöhte ACTH-Werte, ab 2002

jedoch erreichten sie Werte um 460 pg/ml und eine MRT bestätigte den Verdacht eines Nelson-Tumor-Rezidivs.

Also, der Rest ist niemals richtig entfernt worden. Da komme ich zu dem Hinweis, dass Hypophysenoperationen wirklich nur an spezialisierten Zentren gemacht werden sollten. Wir haben einmal eine Erhebung gemacht: Da gibt es Neurochirurgen, die das im Prinzip können sollten, die im Jahr nur drei Operationen machen, während andere hunderte machen. Da kann man sich an fünf Fingern abzählen, wer die besseren Erfolge erzielt. Das ist aber eine andere Geschichte. – Also Entfernung beider Nebennieren in 1994, 2004 dritte Hypophysenoperation, wiederum ein Rezidiv, wiederum ein Nelson-Tumor.

Unmittelbar nach der OP sanken die ACTH-Werte auf 72, stiegen dann allerdings schon stationär wieder an auf 338. Die Kontrollen in den Folgejahren zeigten stark schwankende ACTH-Werte ...

Ich kürze das ab: Wieder MRT, Rezidiv usw. usf., sodass in 2009 fraktionierte stereotaktische Radiotherapie angewandt wurde.

ACTH-Werte blieben hoch bzw. erreichten in den folgenden Messungen Werte bis zu 10.000 pg/ml. Eine MRT 8/2011 zeigte im Vergleich zu Voraufnahmen aus 2009 eine Raumforderung rechtsbetont intrasellär bis an den Sinus cavernosus von 1,5 cm und Tumorknoten im Tuberculum-sellae-Bereich.

Also wieder ein Rezidiv. – Jetzt ging das nicht mehr durch die Nase. Im November letzten Jahres musste ihr Schädel aufgesägt werden. Inzwischen wissen sie immer noch nicht, ob wirklich alles erledigt worden ist.

Ich behaupte einmal, dass mit Pasireotid diese Geschichte erheblich hätte abgekürzt werden können. Wenn das keinen erheblichen Zusatznutzen darstellt, dann weiß ich nicht, was sonst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ob das so ist, wird sicherlich das Ergebnis einer sehr intensiven Diskussion zeigen, die wir auch hier führen müssen. An Ihrer auf alle Fälle sehr eindrucksvollen Schilderung hat man gesehen, um welche jahrelange Leidensgeschichte es geht. Dies stellt niemand infrage. Das hat der pharmazeutische Unternehmer ja auch vorgetragen.

Dass möglicherweise Fehler bei der Behandlung, Fehler bei operativen Eingriffen – seien sie minimalinvasiv oder maximalinvasiv vollzogen worden – vorgekommen sind, das mag sein. Herr Vöcking sagte eben, das sei wieder ein Argument dafür, Mindestmengen einzuführen; aber das ist eine andere Baustelle.

Ich sage: Ob das mit dem Wirkstoff, über den wir heute hier sprechen, anders gelaufen wäre, das muss am Ende in einer fachlichen Diskussion abstrakt und generell bewertet werden; denn wir können das jetzt natürlich nicht retrospektiv auf diese Fallkonstellation hier anlegen. Wichtig ist, dass uns noch einmal klar geworden ist, dass wir es hier nicht mit irgendwelchen Kleinigkeiten, sondern mit einem wirklich sehr, sehr schweren Leiden und hohem Leidensdruck der Patienten zu tun haben.

Als Nächstes habe ich Frau Olberg, Frau Grell und noch einmal Frau Müller. – Frau Olberg, bitte.

Frau Olberg: Ich hätte noch eine Frage zu den Nebenwirkungen, also zur Sicherheit anstatt zur Wirksamkeit. Sie hatten eingangs bei der Beantwortung der Frage zum Studiendesign

erläutert, dass Sie quasi eine Abwägung gemacht haben. Sie sprachen Ketoconazol an. Sie sagten, dass es lebertoxisch ist und dass man sich dafür entschieden hatte, diese Medikation nicht in einem Vergleichsarm anzubieten. Jetzt traten in Ihrer Studie bei den meisten – fast allen – Patienten Nebenwirkungen auf, unter anderem auch Hyperglykämien, und Sie gaben dann bei der Stellungnahme – ich komme jetzt zur eigentlichen Frage – an, dass man die Nebenwirkungen oder – ich sage es jetzt einmal so – eine Herabstufung aufgrund der Nebenwirkungen nicht in Betracht ziehen sollte. Gleichzeitig machen Sie aber eine Abwägung, wenn es darum geht, eine Vergleichstherapie im Vergleichsarm zu wählen, und entscheiden sich beispielsweise aufgrund einer Toxizität gegen eine Vergleichstherapie. Könnten Sie vielleicht etwas dazu sagen, warum die Nebenwirkungen bei diesem Arzneimittel nicht berücksichtigt werden sollten?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Der wesentliche Unterschied ist, dass die Nebenwirkungen, die Sie angesprochen haben, insbesondere die beim Zuckerstoffwechsel, bei der Erkrankung Morbus Cushing auf dem Boden einer bestehenden Stoffwechselstörung auftreten. Die Hyperglykämien, die Sie ansprechen, sind ja bei vielen der Patienten, die Morbus Cushing haben, inhärent. Der Zuckerstoffwechsel ist gestört, und durch die Einnahme von Pasireotid ergibt sich eine Verstärkung dieser Störung. Bei dem Ketoconazol ist es anders: Die Lebertoxizität wird ausschließlich durch die Medikation hervorgerufen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Auch ich habe noch eine Frage zu den Nebenwirkungen. Ich kann Ihnen in diesem Punkt in gewisser Weise folgen, aber mich beunruhigt etwas, dass es ja ein Somatostatin-Rezeptor-Antagonist mit hoher Affinität ist – sie ist, wenn man dem EPAR folgt, etwa 30-mal höher als bei den Subtypen 1 und 5 – und dass wir bei den Nebenwirkungen QT-Verlängerungen und Bradykardien sehen. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind ja einer der problematischen klinischen Endpunkte beim Cushing. Gerade in dieser Situation würde man sich halt wünschen, dass man mit Pasireotid auf der sicheren Seite ist, dass kardiovaskuläre Erkrankungen nicht provoziert, sondern eliminiert werden. Braucht man gerade bei einem so klaren pathophysiologischen Konzept – dies schreibt die EMA ja auch auf Seite 87 ihres EPAR – nicht klinische Daten, um hier sicher zu sein?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Die klinischen Daten aus unserer Zulassungsstudie zeigen, dass das Auftreten von QT-Verlängerungen extrem selten ist und nicht in dem Ausmaß geschieht, wie es ursprünglich gesehen wurde. Ursprünglich gesehen wurde es in einer Studie, in der die Dosis über 900 µg und auch über 1.200 µg – diese Dosis wurde teilweise in der Zulassungsstudie angewendet – weit hinausgeht. In der Studie gab es Dosen von circa 1900 µg, also fast 2 mg. Nur da wurde diese QT-Verlängerung gesehen. In der Zulassungsstudie hat sich diese Gefahr nicht bestätigt. Nichtsdestotrotz empfehlen wir natürlich in der Fachinformation, regelmäßig ein EKG zu machen und insbesondere am Anfang der Therapie genau zu monitorieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Die Frage, die ich hatte, wurde von Frau Dr. Grell jetzt eigentlich schon größtenteils vorweggenommen. Auch ich wollte nach den möglichen kardialen Nebenwirkungen fragen. Jetzt habe ich noch eine kleine Nachfrage dazu. Sie haben ja

gesagt, dass Sie im Postmarketingbereich nichtinterventionelle Studien planen, auch in Absprache mit der EMA, die dies ja auch empfohlen hatte. Jetzt ist die Frage: Wird dieser doch noch nicht ganz ausgeräumte Verdacht – dies wird auch von der EMA als besonders kritischer Punkt beschrieben – der möglichen Verlängerung der Überleitungszeit und der Bradykardien, also der kardialen Nebenwirkungen, ein besonderer Point of Special Interest im Rahmen dieser Studie sein?

Die andere: Wie lang soll die Nachbeobachtungszeit sein? Ein bisschen problematisch ist ja, dass man noch keine Langzeitdaten zu dem Medikament hat. Soweit ich weiß, gibt es 17 Patienten, die länger als zwei Jahre therapiert wurden. Das ist ja nicht viel. Wie lange soll das ungefähr laufen? Was ist da geplant?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Die nichtinterventionelle Studie kann natürlich, weil sie eine nichtinterventionelle Studie ist, keine Vorgaben bezüglich der Untersuchungen machen. Wir geben jedoch ganz klar – das habe ich ja eben schon gesagt – die Empfehlung; und die Daten werden natürlich auch erhoben, wenn sie denn dokumentiert werden. Das zur ersten Frage. Ich sehe, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ja. – Die Frage war nicht, ob Sie gezielt EKG-Untersuchungen machen. Es ist klar, dass man das in einer nichtinterventionellen Studie nicht machen kann. Aber man kann ja Ereignisse definieren, die gemeldet werden sollten, auch in dem Bereich, auf den man ein besonderes Augenmerk hat, sozusagen im Sinne einer Signalerkennung.

Herr Hecken (Vorsitzender): „Point of Special Interest“ hatten Sie gesagt.

Frau Dr. Müller: Genau. – Erfolgt irgendetwas in diese Richtung? Das kann man definieren.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Genau. Das tun wir auch. – Jetzt zur Frage der Nachbeobachtung. Ich hatte schon gesagt: Die Patienten sollen mindestens zwei Jahre nachbeobachtet werden. Im Übrigen ist es aber auch so, dass alle Patienten, die in den internationalen Studien von Novartis eingeschlossen wurden, so lange weiter die Therapie im Rahmen der Studie erhalten, bis im jeweiligen Land die Zulassung erfolgt ist. Jetzt ist Deutschland bekanntermaßen eines der ersten Länder, in denen die Zulassung erfolgt, und wir haben auch jetzt schon Daten über Patienten, die bereits über einen Zeitraum von fünf bis sechs Jahren behandelt werden; die Studie begann 2006. Die Fallzahlen werden geringer. Natürlich erheben wir diese Daten regelmäßig immer wieder, und wir werden sie auch berichten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt haben wir als Nächstes Frau Malack, Frau Nahnauer, Frau Muehlbauer, Frau Teupen und Herrn Kongehl. Dann haben wir, glaube ich, die Rednerliste abgearbeitet. – Als Nächstes bitte Frau Malack.

Frau Malack: Auch ich hätte noch eine Frage zu den Nebenwirkungen und zur Validierung der Morbiditätsparameter. Wir hatten ja erwartet, dass die Cushing-assoziierten Morbiditäten sinken, aber wir haben gesehen, dass Diabetes und Hyperglykämien gehäuft auftreten; das war so ja nicht zu erwarten. Gerade in dem Zusammenhang wäre es aus meiner Sicht sehr wünschenswert und auch nötig, diesen Surrogatparameter zu validieren.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Novartis hat bei der Untersuchung der Hyperglykämien den Weg eingeschlagen, den Mechanismus, warum Pasireotid zu einem erhöhten Auftreten von Hyperglykämie führen kann, zu untersuchen. Sowohl der Mechanismus als auch die mögliche Therapie der Hyperglykämie wurden in zwei Studien mit Healthy Volunteers untersucht. Wir starten jetzt eine Studie, bei der wir auch bei Cushing-Patienten, die Pasireotid bekommen, untersuchen, was die geeignete Komedikation ist, um die Hyperglykämien schnell und sicher zu kontrollieren.

Frau Malack: Wie können Sie denn ausschließen, dass die anderen Morbiditäten nicht auch irgendwelche Effekte zeigen, die wir eigentlich nicht erwarten, bzw. dass sie dann wirklich mit einer verminderten Mortalität assoziiert sind?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zur verminderten Mortalität haben wir keine Daten, die wir direkt aus unseren eigenen Studien ableiten könnten.

Frau Malack: Dann hätte ich noch eine andere Frage; diese stelle ich einfach aus Interesse. Sie haben ja die Daten zu Gewicht und zu Blutdruck zusammen erhoben. Haben Sie da auch Einzeldaten? Können Sie sehen, ob beides unabhängig voneinander reduziert wird?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): In den Studien wurden die Messungen unabhängig voneinander durchgeführt. Aber ich weiß nicht, inwieweit man die mit der Therapie einhergehende Reduzierung sowohl des Blutdrucks als auch des Gewichts zweifelsfrei voneinander trennen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt fragt Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Danke schön. – Sie sagten vorhin, dass die Patienten ohnehin einen gestörten Zuckerstoffwechsel haben. Aber auch bei gesunden Probanden sehen Sie Veränderungen der Blutzuckerwerte. – Die Frage dazu haben Sie ja schon beantwortet.

Ich habe eine andere Frage: Liegen Ihnen Erkenntnisse vor, wie oft ein chirurgischer Eingriff fehlschlägt? Haben Sie dazu Prozentzahlen?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zu Ihrem ersten Punkt würde ich gerne ergänzen: Der Effekt, den wir bei den Nichtpatienten sehen, ist natürlich bei weitem nicht so dramatisch wie bei den Cushing-Patienten.

Zu Ihrer zweiten Frage. Wir kennen diese Daten aus der Epidemiologie. Es gibt dazu unterschiedliche Angaben. Der Vertreter der Patientenorganisation hat hier ja schon klargemacht, dass es erhebliche Unterschiede gibt, je nachdem, wer diese Operation durchführt. Aber selbst von Experten werden – sowohl in der Literatur als auch auf Kongressen – unterschiedliche Angaben gemacht. Wir gehen davon aus, dass zwischen 60 und 90 Prozent aller Patienten, die eine OP erhalten, initial eine erfolgreiche OP haben.

(Frau Dr. Nahnauer: 90 Prozent?)

– Zwischen 60 und 90 Prozent. – Das heißt im Umkehrschluss: Zwischen 10 und 40 Prozent haben durch die Operation initial keinen Erfolg. Außerdem können natürlich Rezidive auftreten; das heißt, der Patient ist vielleicht für eine kurze bis mittelfristige Zeit kontrolliert, aber bei der OP wurde eben nicht das ganze Adenom entfernt. Dann kann es ein Rezidiv geben, und die Erkrankung flammt wieder auf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Darf ich vielleicht noch eine Frage stellen, Herr Thürigen? – Sie sagten eben, bei Nichtpatienten sei der Effekt bei weitem nicht so dramatisch. Ist dann die Schlussfolgerung richtig, dass er von Ihnen bei den Patienten als dramatisch eingeschätzt wird? Ich beziehe mich auf Ihre Antwort auf die erste Frage von Frau Nahnauer.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ja, ich weiß schon. – Die Bewertung der Nebenwirkungen ist insofern wichtig und uns auch ein Kernanliegen, als dass dieses natürlich auf dem Boden der Erkrankungen ein wichtiger Zielparameter ist. Wenn man insofern einen der wichtigen Zielparameter nicht erreicht, ist es so gesehen auch vielleicht dramatisch zu nennen. Diese Nebenwirkung ist jedoch, wie Ihnen sicherlich bekannt ist, durch viele verschiedene medikamentöse Ansätze kontrollierbar. Das hat sich eben schon bisher in klinischen Studien gezeigt, aber auch in der Behandlung. Insofern würde ich es vor dem Hintergrund nicht als so dramatisch ansehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Muehlbauer, bitte.

Frau Muehlbauer: Mir erschließt sich noch nicht so ganz – ich beziehe mich dabei auf die Fachinfo –, warum der Arm mit den höheren OSC-Werten mit einer niedrigeren Dosis des Pasireotids behandelt wurde, bzw. andersherum, warum der Arm mit den niedrigeren OSC-Werten die höhere Pasireotid-Dosierung erhalten hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Thürigen, Sie sind jetzt richtig gefragt.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ja, ich merke es. – Das liegt letztendlich an einer Imbalance bei der Randomisierung. Aus der Zulassungsstudie oder auch dem Bericht können Sie entnehmen, dass es einzelne Patienten gibt, die ein sehr dramatisch – ich benutze das Wort in dem Fall gerne wieder – erhöhtes Cortisol haben, nämlich einen Wert von knapp 23.000, wohingegen der höchste Werte in der 900 µg-Gruppe so um 6.000 bis 7.000 liegt. Das heißt, Sie sehen schon, weil wir eben diese seltene Erkrankung haben, kann so etwas passieren. Deswegen sah man eben in dem einen Arm einen viel stärkeren Effekt als in dem anderen Arm.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Danke. – Ich habe jetzt keine Frage zu den Nebenwirkungen. Mich würde noch einmal interessieren: Sie sprachen ja auch von den positiven Auswirkungen auf die sekundären Endpunkte wie Depression und Lebensqualität. Sie haben darauf verzichtet, p-Werte anzugeben. Ich nehme an, es liegt eventuell daran, dass die Drop-out-Raten so hoch waren und Sie es quasi nur deskriptiv darstellen konnten und dann auch letztlich nur einen Trend formulieren können. Ich wollte nur fragen: Ist das dann quasi letztlich vorher anders geplant gewesen? Haben Sie denn vorher klinische Relevanzgrenzen festgelegt, was für Sie ein relevanter Unterschied wäre?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Bei der klinischen Studie liegt die Power, also die Bestimmung der notwendigen Patientenzahlen, immer am primären Endpunkt. Die Power hatte im Vorfeld schon, von den Statistikern ausgerechnet, für die anzunehmenden Unterschiede bei der Betrachtung der Zeichen und Symptome nicht ausgereicht. Insofern

war a priori keine entsprechende Analyse geplant worden. Dann kann man natürlich auch nicht im Nachhinein dazu p-Werte angeben, wenn die Untersuchung nicht geplant war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kongehl, bitte.

Herr Kongehl: Ich möchte noch auf einen Aspekt hinweisen, der hier noch gar nicht zur Sprache gekommen ist. Nach den zwei Hypophysenoperationen sind der Dame ja die Nebennieren entfernt worden, und somit ist es mit dem Cortisol ja am Ende. Was eben nicht geheilt wurde, war, dass es aufgrund eines Tumorstes immer wieder Rezidive und erhöhte ACTH-Werte gegeben hat. ACTH tut eigentlich nicht weh. Darüber haben wir häufiger mit Endokrinologen diskutiert. Ich kann mich an ein Poster bei einem Ärztekongress erinnern – das war Anfang dieses oder Ende letzten Jahres –: Da hat eine Patientin mit einer ähnlichen Geschichte wie die, die ich eben vorgetragen habe, unter Pasireotid eben das ACTH reduziert bekommen und die Tumorstes sind nicht wieder gewachsen. Es gab also kein Rezidiv in dem Sinne, dass operiert werden musste. Man muss ja auch berücksichtigen, dass es, wenn es in dem Bereich Rezidive, Wucherungen gibt, das unter Umständen auch die Sehnerven beeinträchtigt. Ich kenne Leute, die sind bei der Geschichte erblindet. Also, diesen Aspekt sollte man auch nicht außer Acht lassen, dass eben ganz offensichtlich Pasireotid den ACTH und die Rezidive unterdrücken kann.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Ich finde es ja richtig, was Sie sagen, und ich würde das gerne auch noch einmal aufgreifen. Die Therapie, die wir mit Pasireotid anbieten, greift an der Ursache, nämlich an dem Hypophysenadenom, an. Was Herr Kongehl eben sagte bezüglich des Nelson-Syndroms, ist auch wichtig zu wissen, dass nämlich von den Patienten, bei denen dann letztendlich die Ultima Ratio greifen musste, weil nicht zugelassene Therapien nicht erfolgreich waren, und die Nebennieren entfernt werden mussten, etwa 25 Prozent dieses sogenannte Nelson-Syndrom bekommen. Zur Erläuterung: Das Nelson-Syndrom ist ein Karzinom; das heißt, das in der Hypophyse befindliche Adenom wird aggressiv und wächst aggressiv und invasiv im Kopf weiter. Dann gibt es keinen weiteren Ausweg mehr als erneute und immer wieder erneute Operationen, um dieses Tumorstes im Zaum zu halten. Wir konnten zeigen, dass mit Pasireotid das Tumorstes kontrolliert wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Jetzt habe ich noch Herrn Kulig.

Herr Dr. Kulig: Ich habe noch eine spezifische Nachfrage zu Ihrer Analyse aller Endpunkte außer dem primären der Normalisierung; das gilt sowohl für die Cortisolreduzierer als auch für die anderen klinischen Endpunkte. Das war nämlich im Dossier für uns nicht so ganz klar verständlich. Deswegen haben wir das auch auf Vermutungen basiert, dass Sie das mit Linear Mixed Models gemacht haben.

Frage: Der Hintergrund ist die hohe Drop-out-Rate. Sie haben ja in den Zwölfmonatsdaten, die Sie uns vorgelegt haben, nur noch weniger als 50 Prozent ursprünglich eingeschlossene Patienten in der Studie. Sie machen aber trotzdem zu diesem Zeitpunkt „Zwölf Monate“ Aussagen und, wie wir irgendwo gefunden haben, wohl auf Basis von Linear Mixed Models, das heißt, auf Basis irgendeines Regressionsmodells werden diese Daten geschätzt. Deswegen ist jetzt ganz konkret meine Frage: Ist das so korrekt? Beruhen dann die angegebenen Effekte, die Sie geltend machen, wirklich nur auf Schätzungen eines Regressionsmodells? Denn die Patienten, die jetzt, aus welchem Grund auch immer, auf

Nebenwirkungen nicht ansprechen, nicht mehr untersucht wurden, könnten ja wieder schlechtere klinische Zeichen und Werte haben, weil sie das Medikament abgesetzt haben. Diese gehen uns ja verloren; sie gehen ja gar nicht in dieses Regressionsmodell ein. Also ist das Regressionsmodell vielleicht eher eine Überschätzung des Effektes und basiert halt nur auf Schätzungen und nicht auf wirklichen Werten.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Was man üblicherweise macht und was auch in unserem Fall gemacht wurde, ist zum einen, die Wirksamkeit, basierend auf der ITT-Analyse, anzugeben; das heißt jeder Patient, der mindestens einmal Medikation erhalten hat. Zum anderen gibt es ja die Methode der sogenannten Last Observation Carried Forward, LOCF. Da wird das dann eben so dokumentiert, als wäre der Patient mit dem gleichen Wert bis zu dem entsprechenden Zeitpunkt in der Studie verblieben.

Herr Dr. Kulig: Noch einmal eine Nachfrage. Ich finde, das ist das Problem dabei für diejenigen, die aufgrund von Nebenwirkungen nicht gut angesprochen oder abgebrochen haben und die das Medikament nicht mehr haben. Sie haben ja vorhin ausgeführt, dass Sie eigentlich die im Moment verfügbare Therapieoption sehr schlecht finden. Demnach müsste ja nach Ihrer Argumentation davon ausgegangen werden, dass die sich auch wieder verschlechtern. Diese eventuell sich verschlechternden Werte gehen hier nicht ein, wenn Sie Last Value Carried Forward machen. Dann haben Sie ja keine mögliche Verschlechterung, werden dem ja nicht gerecht und können ja nur diesen Last Value Carried Forward einsetzen bzw. diese Regressionsmodelle, wenn Sie die, wie Sie beschrieben haben, benutzt haben. Linear Mixed Models tragen diese Werte nicht fort, sondern die schätzen die fehlenden Werte rein. Das möchte ich wirklich wissen, ob das auch so gemacht wurde, weil es nicht so recht ersichtlich war.

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Der Hintergrund dieser LOCF-Analyse ist ja der, dass die Patienten nicht in der Studie verbleiben, sondern nachfolgend andere Therapien bekommen. Das kann dann eben zur Not auch eine Nebennierenentfernung sein. Dementsprechend sind dann natürlich die Symptome auch nicht mehr nachverfolgbar und nicht mehr auswertbar für die Studie. Es gibt, wie ich schon gesagt habe, sowohl die ITT-Analyse als auch die LOCF-Analyse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dass das fachlich richtig ist, wie Sie verfahren haben, ist, glaube ich, unbestritten. Herr Kulig wollte nur darauf hinweisen, dass nach seiner Auffassung damit möglicherweise Ergebnisse verzerrt werden – das muss man schlicht und ergreifend sehen –, wenn die eben dann mit dem letzten Datum drinbleiben. Wobei das eben ein gängiger Standard ist, den man hier nicht zu kritisieren hat; das ist ja nicht frei erfunden.

Gibt es weitere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer? – Dann frage ich den vfa: Herr Frick, möchten Sie noch ergänzend aus Ihrer Stellungnahme vortragen? Ich glaube, die Punkte, die Sie angesprochen haben, sind ja hier weitestgehend diskutiert worden.

Herr Dr. Frick (vfa): Vielen Dank. – Das ist umfänglich adressiert worden. Von daher kein zusätzlicher Input vonseiten des vfa.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann halte ich fest, dass Gegenstand der heutigen Anhörung selbstverständlich die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen sowohl des pharmazeutischen Unternehmers wie auch des Verbandes

Forschender Arzneimittelhersteller wie auch der DGE wie auch von Herrn Professor Reincke waren und sind. Diese schriftlichen Stellungnahmen werden selbstverständlich auch in die Entscheidungsfindung des Gemeinsamen Bundesausschusses Eingang finden.

Darüber hinaus ist Gegenstand der von uns zu treffenden Entscheidungen all das, was heute hier diskutiert worden ist, angefangen von der Frage: Gibt es überhaupt eine Möglichkeit des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier einen Zusatznutzen zu quantifizieren aufgrund der Rechtslage? Dann, wenn es diese Möglichkeit gibt: Inwieweit ist der Gemeinsame Bundesausschuss gehalten, eben das auch schon, jedenfalls von der Tendenz her erkennbar, im Stellungnahmeverfahren zu adressieren?

Wir nehmen zur Kenntnis, dass der pharmazeutische Unternehmer unter Aufgreifen dessen, was in der schriftlichen Stellungnahme angegeben worden ist, für den hier in Rede stehenden Wirkstoff mit Blick auf die in Rede stehende Patientengruppe von einem beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen, ausgehend von unterschiedlichen Patientengruppen, die zugrundegelegt werden, ausgeht.

Wir nehmen zur Kenntnis, dass der pharmazeutische Unternehmer Fragen, was Studiendesign angeht und was relevante Endpunkte sind, sowie andere Fachfragen hier sehr erschöpfend beantwortet hat. Das wird auch entsprechend wortprotokolliert, sodass sichergestellt ist, dass all das, was vorgetragen worden ist, dann auch Gegenstand der Entscheidungsfindung wird und dass sich der Gemeinsame Bundesausschuss damit in der gebotenen Art und Weise auseinandersetzen wird und auseinandersetzen muss.

Frau Malack hat sich noch einmal gemeldet. Dann unterbrechen wir das an der Stelle. Frau Malack, bitte schön, noch eine Frage.

Frau Malack: Eine kurze, harmlose Frage. Wie schätzen Sie die Dosierung ein? Kann man da absehen, ob die 600er oder die 900er die häufigere ist und nach welchen Kriterien angehoben wird?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Was wir jetzt innerhalb der ersten fünf Monaten, seit Pasireotid auf dem Markt ist, sehen, ist, dass die 600er Dosierung häufiger eingesetzt wird, was uns aber auch nicht überrascht, da sie ja als Startdosis angegeben wird. Die niedrigere und höhere Dosis, 300 und 900, werden in etwa gleich häufig eingesetzt.

Frau Malack: In welchem Verhältnis?

Herr Dr. Thürigen (Novartis Pharma): Zwei Drittel die 600er.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, das war Ihre kurze, harmlose Zwischenfrage, Frau Malack, die damit auch noch beantwortet worden ist.

Dann können wir unter Inkludierung dieser noch ergänzenden Frage von Frau Malack Ihnen ganz herzlich Danke sagen, dass Sie sich dieser Anhörung hier mit großer fachlicher Kompetenz gestellt haben. Wir werden jetzt jenseits der hier streitig diskutierten Fragestellungen und auch unter Berücksichtigung der von Ihnen aufgeworfenen kritischen Rechtsfragen eine Entscheidung treffen. Dann werden wir gegebenenfalls Gelegenheit haben, die Diskussion an anderer Stelle zu vertiefen. Ganz herzlichen Dank. – Dann wollen wir die Anhörung an der Stelle beenden.

(Zuruf: Schlusswort?)

– Ja, die Gelegenheit dazu bekommen sie selbstverständlich. Das Schlusswort liegt jetzt beim pharmazeutischen Unternehmer. – Bitte schön.

Herr Dr. Stemmer: Grundsätzlich vielen Dank. – Wir möchten nur eine kurze Anmerkung zu den Patientenzahlen machen. Hier war es so, dass sowohl das IQWiG als auch Novartis festgestellt haben, dass eine gewisse Unsicherheit bei den Patientenzahlen herrscht, einfach weil die Datenbasis zu Prävalenz und Inzidenz bei dieser seltenen Erkrankung eher gering sind. Wir würden daher den G-BA bitten, zu prüfen, ob die Patientenzahlen möglicherweise valide durch Extrapolation der Verordnungszahlen der ersten Monate geschätzt werden können. Das nur als Vorschlag.

Ansonsten bedanken wir uns sehr herzlich für die Einladung und für die kritische Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Dann beenden wir die Anhörung an dieser Stelle. Wir werden das sehr intensiv und sehr kritisch weiter zu diskutieren haben. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.45 Uhr