

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum 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  
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 18. Juni 2015

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	5
4. Verfahrensablauf .....	9

## 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 Absatz 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 Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 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 Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 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

Der Wirkstoff Pasireotid wurde am 15. Juni 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. In seiner Sitzung am 6. Dezember 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pasireotid im erstzugelassenen Anwendungsgebiet (Behandlung des Morbus Cushing) gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 19. November 2014 hat der Wirkstoff Pasireotid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: Pasireotid (Signifor<sup>®</sup>) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung nicht erfolgreich war oder nicht in Frage kommt, und die auf eine Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogen nicht ausreichend angesprochen haben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2014 ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Satz 1 Nr. 2 der Verfo des G-BA zum Wirkstoff Pasireotid (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung der Akromegalie) eingereicht.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid (nAWG) zieht der G-BA die Zulassung, die Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die pivotalen 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.

Gemäß § 35a Absatz 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 1. April 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Pasireotid (neues Anwendungsgebiet) nicht abgestellt.

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.4.2015 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Studie C2404 vor, die der Zulassung zugrunde liegende Hauptstudie. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, drei-armige Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie. 198 erwachsene Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie wurden randomisiert auf eine von zwei Pasireotid- Interventionsgruppen (doppelblind: Pasireotid-Long-Acting-Release [LAR] -40 mg oder -60 mg) oder eine Kontrollgruppe, in der die bisherige Behandlung mit den Somatostatin-Analoga Octreotid-LAR-30 mg oder Lanreotid-Autogel (ATG)-120 mg fortgesetzt wurde. Die Kontrollgruppe war nicht verblindet. Der primäre Endpunkt der Studie war die biochemische Kontrolle. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen, danach erfolgte entweder ein 8-wöchiges Follow-Up zur Sicherheit oder die Patienten konnten an einer Verlängerungsstudie (Extensionsphase) teilnehmen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Die 24-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Pasireotid in der Patientenpopulation zu zeigen. In der Verlängerungsstudie wurde bei Patienten mit biochemischer Kontrolle zum Ende der Hauptstudie die Behandlung mit Pasireotid-LAR-40 mg oder -60 mg doppelblind fortgesetzt. Pasireotid-Patienten, bei denen in der Hauptstudie keine ausreichende biochemische Kontrolle erzielt wurde, konnten die Behandlung offen mit Pasireotid-LAR-60mg fortsetzen. Patienten der Kontrollgruppe ohne Ansprechen zum Ende der Hauptstudie konnten die Behandlung offen mit Pasireotid fortsetzen.

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die genannte Zulassungsstudie sowie auf das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Unterlagen der EMA. Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen die Daten aus der 24-wöchigen Behandlungsphase vor.

Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie C2305 herangezogen. Bei der Studie C2305 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, zwei-armige doppelblinde Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit Akromegalie ohne vorherige Therapie. In dieser Studie folgte nach der Hauptphase eine optionale Verlängerung mit einem Crossover für Patienten, die auf die bisherige Behandlung nicht angesprochen hatten.

Zusammenfassend wird unter Berücksichtigung des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der Nutzenbewertung, sowie des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens das Ausmaß des Zusatznutzens von Pasireotid (neues Anwendungsgebiet), wie folgt bewertet:

Es liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

## Begründung:

### **Mortalität / Morbidität**

In der Studie wurden keine Todesfälle beobachtet.

Hinsichtlich der Mortalität kann aufgrund der kurzen Studiendauer keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

### *Biochemische Kontrolle*

Der primäre Endpunkt der Studie C2402 war der Anteil der Patienten mit einer biochemischen Kontrolle, definiert als Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l und Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts nach 24 Wochen. Für diesen kombinierten Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Effekt zugunsten der Intervention mit einem Anteil von 15 % der Patienten für die niedrigere bzw. 20 % für die höhere Dosierung von Pasireotid vs. 0 % in der Kontrollgruppe. Der signifikante Effekt zugunsten der Intervention zeigt sich auch in den beiden Komponenten (GH und IGF-1) einzeln betrachtet. Es zeigt sich in diesen Auswertungen jeweils ein höheres Ansprechen bei Patienten, die mit der höheren Dosierung von Pasireotid behandelt wurden. Die Ergebnisse werden unterstützt durch die Ergebnisse aus der Studie C2305 zwölf Monate nach Crossover.

Der pharmazeutische Unternehmer führt an, dass es sich bei der Akromegalie um eine chronische Erkrankung handle, die nicht akut tödlich verläuft, aber langfristig zu einer Verringerung der Lebenserwartung führe, insbesondere aufgrund akromegaliebedingter kardio- und zerebrovaskulärer Folgeerkrankungen. Eine Studie mit dem Endpunkt Mortalität sei aufgrund der erheblichen Dauer unpraktikabel. Daher werde der Surrogatparameter "Biochemische Kontrolle von GH- und IGF-1-Werten" als Endpunkt verwendet, der mit einer Normalisierung der Lebenserwartung assoziiert sei. Als Quelle für den Zusammenhang von Lebenserwartung und biochemischer Kontrolle wird auf eine Metaanalyse (Holdaway et al. 2008) verwiesen, in der retrospektiv Patientendaten ausgewertet werden. Außer Beobachtungsstudien liegen allerdings keine Interventionsstudien mit Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Effekten auf den Surrogatparameter und Effekten auf den Endpunkt Mortalität vor. Der in der Metaanalyse festgesetzte Cut-off-Wert der GH-Werte beruht auf der ehemaligen Genauigkeit der Assays, die früher eine Grenze von ungefähr 2,5 µg/l hatten. Neuere Empfehlungen (Giustina et al. 2014, Katznelson et al. 2014) raten zu einem strengeren GH-Cut-off-Wert von 1,0 µg/l als Therapieziel, da der 2,5µg/l-Cut-off basierend auf retrospektiven Auswertungen mit zum Teil weniger sensitiven, nicht mehr gebräuchlichen Assays festgelegt wurde. Post-hoc-Auswertungen mit diesem strengeren Grenzwert zeigen einen signifikanten Effekt von Pasireotid-LAR-60 mg, aber keinen signifikanten Effekt für Pasireotid-LAR-40 mg. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere retrospektive Auswertung von Patienten mit Akromegalie vorgelegt. Diese Auswertung ist nicht geeignet, zur Validierung des Endpunkts biochemische Kontrolle herangezogen zu werden.

Der Surrogatendpunkt biochemische Kontrolle wird vom G-BA aufgrund der methodischen Limitationen nur als eingeschränkt validiert für den in der Studie nicht erhobenen Endpunkt Mortalität eingeschätzt.

Dabei werden insbesondere die beiden folgenden Aspekte gewürdigt:

1. Bei der Bewertung des Endpunktes der biochemischen Kontrolle muss berücksichtigt werden, dass die Akromegalie verursacht wird durch eine chronische Überproduktion des Wachstumshormons GH. Das Wachstumshormon wirkt entweder direkt oder indirekt über eine Überproduktion des Wachstumsfaktors IGF-1. Das klinische Erscheinungsbild der Akromegalie resultiert aus den peripheren hormonellen Wirkungen von GH und IGF-1 und dem lokalen Masseneffekt des Tumors. Die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors ist für alle Patienten die erste Therapie der Wahl. Nur wenn diese Therapieoption und somit potentielle Heilung bei Patienten nicht möglich oder erfolgreich war, bleibt der Versuch der Normalisierung des GH-Werts und des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts durch medikamentöse Therapien. Im zugelassenen Anwendungsgebiet werden Patienten mit Pasireotid behandelt, bei denen zum einen eine chirurgische Behandlung nicht erfolgreich war oder nicht in Frage kommt und die zum anderen nicht ausreichend auf eine Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogen angesprochen haben. Die positiven Effekte bei der biochemischen Kontrolle im beschriebenen Kollektiv sind eine Verbesserung, die mit bisherigen Therapieoptionen nicht erreicht worden ist. Aufgrund der begrenzten Studiendauer von 24 Wochen liegen keine Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effektes zeigen und eine Bewertung von Pasireotid für die Langzeitanwendung zulassen.
2. Das in der Studie zum Wirkstoff Pasireotid aufgezeigte Schadenspotential, insbesondere zu den Nebenwirkungen Hyperglykämien und behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus, birgt in der langfristigen Anwendung des Wirkstoffs die Gefahr, die durch eine Senkung der GH-Werte angestrebten positiven Wirkungen, insbesondere auf die beschriebenen kardiovaskulären und zerebrovaskulären Folgeerkrankungen, aufzuheben oder möglicherweise sogar in eine negative Richtung zu beeinflussen. Aufgrund der fehlenden Langzeitstudien fehlt die Evidenzgrundlage, um den Stellenwert dieser Nebenwirkungen von Pasireotid auf die kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität und ggf. Mortalität einzuschätzen.

In der Abwägung dieser genannten Aspekte ist daher eine positive Beeinflussung der Mortalität für den Wirkstoff Pasireotid in der Indikation Akromegalie nicht belegt.

## Morbidität

### *Reduktion des Tumorummens*

Bei Patienten mit Akromegalie ist die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors die Erstlinientherapie. Durch raumfordernde Wirkungen des Tumors kann es zu schwerwiegenden Schäden in umgebenden Hirnstrukturen kommen. Die Reduktion der Tumormasse ist somit ein Surrogatparameter für die Vermeidung solcher Schädigungen. Als Cut-off-Wert für die Definition eines Ansprechens wurde im Rahmen der Studie eine Reduktion um 25 % gewählt. Die Validität des Schwellenwertes von >25 % Reduktion Tumormasse ist unklar und zweifelhaft hinsichtlich der klinischen Relevanz.

In Studie C2402 war der Anteil der Patienten mit einer mindestens 25 %-igen Reduktion des Tumorummens höher in den Pasireotid-Gruppen als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (bei einseitigem Test), jedoch bei weitem Konfidenzintervall.

### *Symptome der Akromegalie*

Die patientenrelevanten Symptome Kopfschmerz, Fatigue, Perspiration, Parästhesie, Osteoarthralgie wurden von den Patienten auf einer 5-stufigen Skala beurteilt. Die Ringgröße wurde mit einer Schablone am Ringfinger der nicht-dominanten Hand gemessen. Aufgrund der fehlenden Verblindung muss insbesondere bei subjektiven Endpunkten von einem hohen Verzerrungspotential bei diesen Endpunkten ausgegangen werden.

Bei den Symptomen Fatigue, Perspiration, Parästhesie, Osteoarthralgie und Ringgröße gab es keinen signifikanten Unterschied.

Hinsichtlich der Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik gab es einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Interventionsgruppen (Pasireotid-LAR-40 mg:  $-0,7 \pm 1,1$  Punkte; Pasireotid-LAR-60mg:  $-0,5 \pm 1,0$  Punkte; Kontrollgruppe  $0,0 \pm 1,2$  Punkte;  $P < 0,05$ ). Die klinische Relevanz des Unterschiedes (weniger als 1 Punkt auf einer 5-Punkt-Skala) ist allerdings unklar, da sowohl Aussagen zur Validität als auch zur MID fehlen.

### **Lebensqualität**

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Lebensqualität wurde anhand des krankheitsspezifischen Acromegaly Quality of Life (AcroQoL-) Fragebogen erfasst. Der AcroQoL ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Akromegalie. Aufgrund der fehlenden Verblindung muss von einem hohen Verzerrungspotential bei dem Endpunkt ausgegangen werden.

Hinsichtlich der mit dem AcroQoL erfassten Lebensqualität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Symptomatik verbesserte sich geringfügig in allen Behandlungsgruppen im Zeitverlauf. Auf einzelnen Skalen des AcroQoL gab es statistisch signifikante Verbesserungen im Zeitverlauf in den mit Pasireotid behandelten Patientengruppen, jedoch nicht in der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse zur Lebensqualität lassen keine Aussagen hinsichtlich einer Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu.

### **Nebenwirkungen**

Den erwünschten Effekten von Pasireotid stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. Aus den Studien C2402 und C2305 nach Crossover liegen Daten zu Nebenwirkungen von Pasireotid für 206 medikamentös vorbehandelte Patienten vor. Insbesondere Hyperglykämien waren bei den mit Pasireotid behandelten Patienten häufiger als in den Kontrollgruppen: alle 33,3 % bzw. 30,6 % bei Patienten die mit 40 mg bzw. 60 mg Pasireotid behandelt wurden im Vergleich zu 13,6 % in der Kontrollgruppe. Insgesamt begannen in der Pasireotid-Gruppe 36 % der Patienten eine anti-diabetische Therapie (in der Regel mit oralen Antidiabetika) während der Studie im Vergleich zu 4,4 % in der Octreotid-Gruppe.

Studienabbrüche aufgrund der Studienmedikation waren selten (5 % bzw. 7 % für Pasireotid-LAR-40 mg bzw. -60 mg in C2402), traten aber häufiger in den Pasireotid-Gruppen als in der Kontrollgruppe (0 %) auf. In der Studie C2402 gab es keine Todesfälle, in der Studie C2305 gab es vier Todesfälle (Myokardinfarkt, septischer Schock, Suizid, Aortenaneurysma), je

zwei in Interventions- und Kontrollgruppe, die nach Einschätzung der Untersucher und der EMA nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.

Das Auftreten von Hyperglykämien und Diabetes war in den Pasireotid – Gruppen häufiger als in der Kontrollgruppe. Allerdings erhielten die Patienten der Kontrollgruppe ihre Medikation entsprechend der Einschlusskriterien seit mindestens sechs Monaten vor Studienbeginn, sodass eine Gewöhnung an das Medikament bzw. eine Selektion von Patienten, die das Medikament eher vertragen, möglich ist.

Fazit:

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 positiven Effekte bei der biochemischen Kontrolle und der Verbesserung der Kopfschmerzen müssen abgewogen werden gegenüber den negativen Effekten der erhöhten Nebenwirkungen. Langfristige Studiendaten fehlen. Im Vergleichsarm wurde eine nicht ausreichend wirksame Therapie fortgeführt; es wäre wünschenswert, wenn eine Therapieoptimierung im Kontrollarm durchgeführt worden wäre.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen stuft der G-BA 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.

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

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 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl zugrunde. Die Herleitung dieser Zahlen ist mit Unsicherheit behaftet<sup>2</sup>. Unklar bleibt, bei wie vielen Patienten mit Akromegalie tatsächlich eine chirurgische Behandlung nicht erfolgreich war oder nicht in Frage kommt, und die auf eine Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogen nicht ausreichend angesprochen haben. 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. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

---

<sup>2</sup> Vgl. auch IQWiG-Bericht Nr.286 (Pasireotid, neues Anwendungsgebiet)

Signifor® (Wirkstoff: Pasireotid (neues Anwendungsgebiet)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Mai 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002052/WC500128056.pdf](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 der Akromegalie erfahrenen Endokrinologen oder durch einen in der Behandlung der Akromelalie in sonstiger Weise vergleichbar qualifizierten Arzt erfolgen.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2015).

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 17. Dezember 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehr-bringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Pasireotid (neues Anwendungsgebiet) ist der 1. Januar 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. April 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Mai 2015 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 9. Juni 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Mai 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Mai 2015 2. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken