

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pasireotid (Signifor[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.06.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CushingQoL	Cushing´s Quality of Life Questionnaire
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein (deutsch: Lipoprotein niederer Dichte)
MID	Minimal Important Difference (deutsch: kleinster relevanter Unterschied)
RMP	Risk Minimization Plan
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SMR	Standardized Mortality Ratio (deutsch: Standardisiertes Sterblichkeitsverhältnis)
SST	Somatostatin-Rezeptor
UFC	Urinary-free-cortisol (deutsch: freies Cortisol im Urin)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamer Bundesausschuss

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für 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, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Volker Stemmer
Position:	Market Access Manager Oncology
Adresse:	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg
Telefon:	0911/27313150
Fax:	0911/27317150
E-Mail:	volker.stemmer@novartis.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Ltd.
Anschrift:	Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pasireotid
Markenname:	Signifor®
ATC-Code:	H01CB05

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ursache von Morbus Cushing ist ein adrenocorticotropes Hormon (ACTH) sekretierendes Adenom der Hypophyse. Die Überproduktion von ACTH bewirkt eine übermäßige Freisetzung von Cortisol durch die Nebennierenrinde (Hypercortisolismus). Das Peptidhormon Somatostatin inhibiert die Aktivität vieler Hormondrüsen. Beim Menschen sind die fünf Somatostatin-Rezeptor-Subtypen sst1, 2, 3, 4 und 5 bekannt. Für corticotrophe Tumorzellen von Morbus Cushing Patienten konnte eine starke Expression des Subtyps sst5 nachgewiesen werden, während die anderen Subtypen in deutlich geringerem Umfang oder überhaupt nicht exprimiert werden. Das Cyclohexapeptid Pasireotid (Signifor®) ist ein Somatostatin-Analogon, das mit hoher Affinität an den Rezeptor sst5 bindet und aktiviert, wodurch die ACTH-Ausschüttung und damit die Cortisol-Freisetzung unterdrückt wird. *In vitro* konnte zudem eine Hemmung der Tumorzell-Proliferation nachgewiesen werden, ebenso zeigt sich *in vivo* eine Verringerung des Tumolvolumens. Pasireotid (Signifor®) wirkt somit direkt an dem zugrundeliegenden Hypophysenadenom.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aminoglutethimid war das bisher einzige in Deutschland zur Behandlung von Morbus Cushing zugelassene Arzneimittel. Die Wirkung von Aminoglutethimid erfolgt über eine Hemmung der 20,22-Desmolase, die bei der Steroidhormonsynthese die Umwandlung von Cholesterin zu Pregnenolon katalysiert, und unterscheidet sich dadurch grundsätzlich vom Wirkmechanismus von Pasireotid (Signifor®). Aminoglutethimid wird weltweit nicht mehr hergestellt. Damit ist Pasireotid (Signifor®) das einzige zugelassene und verfügbare Arzneimittel in dieser Indikation.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	24.04.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Morbus Cushing	Keine verfügbar ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: In der Zulassungsstudie erfolgte ein Vergleich des Gesundheitszustands der Patienten vor und nach der Behandlung mit Pasireotid (Signifor®). Die Angaben im Dossier erfolgen auf Grundlage dieser Studie.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Pasireotid (Signifor®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Laut G-BA Beschluss wird für diese Arzneimittel das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudie bestimmt. Die Angaben erfolgen daher basierend auf der Zulassungsstudie, die den Gesundheitszustand vor und nach der Behandlung mit Pasireotid untersuchte. Dieses Studiendesign folgt aus der Nichtdurchführbarkeit einer vergleichenden Studie: Standardtherapie bei Morbus Cushing ist die chirurgische Entfernung des Hypophysen-Tumors. Ist die Erkrankung persistent, rezidivierend oder ist eine Operation nicht möglich kann eine Bestrahlung, eine Entfernung der Nebennieren oder eine Arzneimitteltherapie erfolgen. Pasireotid (Signifor®) ist nur für Patienten zugelassen, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen dieser fehlgeschlagen ist. Die Tumorentfernung ist die Therapie der ersten Wahl, die Entfernung der Nebennieren erfolgt wegen schwerer Folgen nur nach dem Scheitern aller anderen Optionen. Daher kommen beide Eingriffe nicht als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie in Betracht. Bis zum Eintritt des therapeutischen Effekts der Bestrahlung erfolgt meist eine Arzneimitteltherapie. Beide Therapien sind daher keine Behandlungsalternativen, weshalb die Bestrahlung nicht die Vergleichstherapie sein kann. Pasireotid (Signifor[®]) ist das einzige verfügbare zugelassene Arzneimittel in dieser Indikation. Es existiert somit weder eine nicht-medikamentöse noch eine medikamentöse Vergleichstherapie. Ein Vergleich mit Nichtbehandlung wäre wegen der Krankheitsschwere unethisch. *Best supportive care* wäre hier die Behandlung mit nicht dafür zugelassenen Substanzen und scheidet somit ebenfalls aus.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Bei Pasireotid (Signifor®) handelt es sich um 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. Es sind daher keine Angaben in Abschnitt 1.5 erforderlich.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Morbus Cushing ist mit einer Prävalenz von 40 Fällen pro 1.000.000 Einwohner und einer Inzidenz von 1,2 – 1,7 Fällen pro Million Einwohner und Jahr eine seltene Erkrankung. Ursache ist ein ACTH-produzierendes Adenom der Hypophyse das zu einer übermäßigen Produktion von Cortisol durch die Nebennieren (Hypercortisolismus) führt. Zu den Folgen des Hypercortisolismus gehören u.a. Störungen des Fett-, Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsels, Hypertonie und psychische Leiden. Die Prognose unbehandelter Morbus Cushing Patienten ist äußerst schlecht (5-Jahresüberlebenschance: 50%). Wichtige Ursachen für die erhöhte Mortalität dieser Patienten sind kardiovaskuläre Folgeerkrankungen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt, Diabetes mellitus und Infektionskrankheiten. Kann dagegen eine Remission des Hypercortisolismus erreicht werden, so unterscheidet sich die Sterblichkeit der Morbus Cushing Patienten nicht signifikant von der der Normalbevölkerung. Die therapeutischen Optionen sind in Abschnitt 1.4. und unten zusammengefasst. Die Zielpopulation von Pasireotid (Signifor®) umfasst laut Zulassung die erwachsenen Morbus Cushing Patienten, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Primärtherapie bei Morbus Cushing ist die chirurgische Entfernung des Hypophysen-Tumors. Ist die Erkrankung nach diesem Eingriff weiterhin persistent, rezidivierend oder ist eine Operation nicht möglich, bestehen weitere Therapieoptionen: eine Bestrahlung mit begleitender Arzneimittelbehandlung, eine alleinige Arzneimitteltherapie oder als Ultimo Ratio eine Entfernung der Nebennieren. Eine Arzneimitteltherapie ist somit für die Patienten angebracht, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen dieser fehlgeschlagen ist und die auf den Wirkungseintritt einer Strahlentherapie der Hypophyse warten oder bei denen eine rein medikamentöse Therapie durchgeführt werden soll. Bisher existierte in Deutschland kein für Morbus Cushing zugelassenes Arzneimittel. Unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere besteht daher ein hoher medizinischer Bedarf für ein zugelassenes Arzneimittel zur sicheren und wirksamen Behandlung der genannten Patienten. Pasireotid (Signifor[®]) ist ein neuartiges Somatostatin-Analogon, das die ACTH Sekretion durch das Hypophysenadenom und damit die Cortisolfreisetzung inhibiert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pasireotid (Signifor[®]) wurde in einer klinischen Studie nachgewiesen. Pasireotid (Signifor[®]) ist somit das einzige in dieser Indikation zugelassene, wirksame, sichere und verfügbare Arzneimittel. Daher wird Pasireotid (Signifor[®]) dazu beitragen, den medizinischen Bedarf bei Morbus Cushing zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Morbus Cushing	211

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Pasireotid (Signifor[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000, dessen Umsatz in den letzten 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. € nicht übersteigt. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher als belegt. Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens und der zugehörigen Anzahl der Patienten erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie. In dieser Studie wurde der Gesundheitszustand vor- und nach der Behandlung mit entweder 0,6 mg oder 0,9 mg Pasireotid (Signifor[®]) zweimal täglich über die Dauer von 12 Monaten verglichen.

Mortalität

In der klinischen Studie erreichten nach 12-monatiger Behandlung 13% der Patienten in der 0,6 mg Gruppe und 25% der Patienten in der 0,9 mg Gruppe eine Normalisierung des Hypercortisolismus. Eine Meta-Analyse klinischer Studien bei Morbus Cushing zeigt, dass sich das Standardisierte Sterblichkeitsverhältnis (SMR) von Patienten, die eine Remission des Hypercortisolismus erreichen nicht signifikant von der Normalbevölkerung unterscheidet. Demgegenüber ist die Sterblichkeit der Patienten, die keine Remission erreichen, signifikant und quantifizierbar höher (SMR 3,73; 95% KI [2,31; 6,01]). Es wird daher angenommen, dass die Normalisierung des Hypercortisolismus durch Pasireotid (Signifor[®]) zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer führt. Der Zusatznutzen für diese Patientengruppe wird entsprechend § 5 Abs. 7 AM-NutzenV als „erheblich“ eingestuft. Es wird davon ausgegangen, dass auch Patienten, deren Hypercortisolismus durch Pasireotid (Signifor[®]) ohne Normalisierung um $\geq 50\%$ reduziert wird („partielle Kontrolle“) von einer, wenn auch nicht quantifizierbaren, Verlängerung der Überlebensdauer profitieren.

Morbidität

Die Therapie von Morbus Cushing mit Pasireotid (Signifor[®]) führte in der Zulassungsstudie zu einer signifikanten Verbesserung des Übergewichts, des Bluthochdrucks und der erhöhten LDL-Cholesterol-Werte. Diese Symptome sind Ursache der hohen Sterblichkeit bei Morbus Cushing und werden daher als schwerwiegende Symptome eingestuft. Zusätzlich kam es zu einer Reduktion des Volumens des Hypophysentumors bei solchen Patienten, bei denen

eingangs ein solcher Tumor bildgebend nachweisbar war. Die Verbesserung der Symptome war nicht auf die Patienten beschränkt, die eine Normalisierung des Hypercortisolismus erreichten. Der Zusatznutzen von Pasireotid (Signifor®) bezüglich der Morbidität der Patienten wird daher als „beträchtlich“ eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Behandlung mit Pasireotid (Signifor®) bewirkte in der klinischen Studie eine signifikante Verbesserung der CushingQoL Scores und unter Berücksichtigung einer Minimal Important Difference (MID) für den CushingQoL Score eine klinisch bedeutsame Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für solche Patienten, die eine Normalisierung oder partielle Kontrolle der Cortisol-Werte nach 6 Monaten erreichten und deren Cortisol-Werte nach 12 Monaten noch zumindest partiell kontrolliert war. Dadurch wird eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung erzielt, weshalb der Zusatznutzen von Pasireotid (Signifor®) bezüglich der gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten als „beträchtlich“ eingestuft wird.

Ausmaß des Zusatznutzens

Entsprechend der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV liegt für erwachsene Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist und deren Hypercortisolismus durch die Therapie mit Pasireotid (Signifor®) normalisiert wird, aufgrund der zu erwartenden erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer ein erheblicher Zusatznutzen vor. Zusätzlich profitieren diese Patienten von einer signifikanten Abschwächung schwerwiegender Symptome (u.a. Hypertonie, Übergewicht, LDL-Cholesterol-Überschuss) und einer für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, welche sich in einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausdrückt. Damit sind auch mehrere Kriterien für die Einstufung des Zusatznutzens von Pasireotid (Signifor®) für diese Patienten als beträchtlich erfüllt. Zusammenfassend besteht für Morbus Cushing Patienten mit einer Normalisierung des Hypercortisolismus ein erheblicher Zusatznutzen von Pasireotid (Signifor®). Erwachsene Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist und die durch die Therapie mit Pasireotid (Signifor®) eine partielle Kontrolle des Hypercortisolismus erreichen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

profitieren von einer signifikanten Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV ist damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für diese Patientenpopulation belegt.

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Morbus Cushing	Patienten deren Cortisolspiegel durch Pasireotid (Signifor®) normalisiert wird	Erheblich	55
A	Morbus Cushing	Patienten deren Cortisolspiegel durch Pasireotid (Signifor®) ohne Normalisierung um $\geq 50\%$ reduziert wird	Beträchtlich	27

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Morbus Cushing	53.979,11 €	11.389.592,28 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.389.592,28 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Morbus Cushing	Patienten mit erheblichem Zusatznutzen	53.979,11 €	2.968.851,07 €
A	Morbus Cushing	Patienten mit beträchtlichem Zusatznutzen	53.979,11 €	1.457.435,98 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
4.426.287,05 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Morbus Cushing	Keine	Erwachsene Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist.	0 €	0 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Während der Anwendung sind entsprechend den Vorgaben der Fachinformation regelmäßig bestimmte Laborwerte (u.a. freies Cortisol im Urin, Glukose, Leberwerte, Hypophysenhormone) zu kontrollieren und Standard-Untersuchungen (EKG, Gallenblase) durchzuführen. Zwei Monate nach Beginn der Behandlung mit Signifor sollte bei den Patienten der klinische Nutzen beurteilt werden. Patienten mit einer signifikanten Abnahme des freien Cortisols im Urin, sollten so lange mit Pasireotid (Signifor[®]) behandelt werden, wie der Nutzen anhält. Bei Patienten, die nach zwei Monaten Behandlung noch nicht auf Pasireotid (Signifor[®]) angesprochen haben, ist eine Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß Kapitel 4 „Risk Minimization Plan“ des RMP sind keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen erforderlich. Alle derzeit bekannten potentiellen Risiken sind ausreichend in der Fachinformation beschrieben.