

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Pasireotid (Signifor<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand 11.06.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	9
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	10

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	9

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
KI	Konfidenzintervall
PZN	Pharmazentralnummer
SST	Somatostatin Rezeptor
UFC	Urinary free cortisol (deutsch: Freies Cortisol im Urin)
ULN	Upper limit of normal (deutsch: Oberes Limit des Normwerts)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pasireotid
<b>Markenname:</b>	Signifor®
<b>ATC-Code:</b>	H01CB05

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
923791 0	EU/1/12/753/003	0,3 mg	30 Stück
965169 6	EU/1/12/753/005	0,6 mg	6 Stück <sup>a</sup>
923793 3	EU/1/12/753/007	0,6 mg	30 Stück
923796 2	EU/1/12/753/011	0,9 mg	30 Stück

a: Klinikpackung

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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. Seine biologische Wirkung entfaltet Somatostatin durch die Bindung und Aktivierung der Somatostatin Rezeptoren, von denen 5 Subtypen bekannt sind: sst1, 2, 3, 4 und 5. Alle Subtypen gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, unterscheiden sich aber in ihren Signalwegen sowie in ihren zell- und gewebsspezifischen Expressionsmustern. ACTH-sekretierende Hypophysenadenome zeigen eine starke Expression des Subtyps sst5, während andere Subtypen nur geringer oder überhaupt nicht gebildet werden (Übersicht in Pedroncelli et al., 2010). Somatostatin selbst ist aufgrund der biochemischen Charakteristika nicht für den therapeutischen Einsatz geeignet: seine Halbwertszeit beträgt weniger als 3 Minuten und nach intravenösen Gaben wurden zudem Rebound-Effekte beobachtet, die einen therapeutischen Einsatz unmöglich machen (Lesche et al., 2009; Guillermet-Guibert et al., 2005; Pedroncelli et al., 2010). Die kommerziell verfügbaren Somatostatin-Analoga Octreotid und Lanreotid können aufgrund ihrer niedrigen Bindungsaffinität zu Somatostatin-Rezeptor Subtyp sst5 ebenfalls nicht für die Therapie von Morbus Cushing herangezogen werden. Das Cyclohexapeptid Pasireotid (Signifor<sup>®</sup>) ist ein neuartiges Somatostatin-Analogon, das mit hoher Affinität an den Rezeptor sst5 bindet und diesen aktiviert, wodurch die ACTH-Ausschüttung unterdrückt wird. Verglichen mit Octreotid und Lanreotid ist die Affinität von Pasireotid (Signifor<sup>®</sup>) zu Subtyp sst5 40-100 fach höher (Fachinformation Signifor<sup>®</sup>; Arnaldi et al., 2010; Pedroncelli et al., 2010) Gegenüber Somatostatin besitzt Pasireotid (Signifor<sup>®</sup>)

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

mit einer Halbwertszeit von 12 Stunden eine deutlich höhere Stabilität nach Applikation (Lesche et al., 2009; Guillermet-Guibert et al., 2005; Pedroncelli et al., 2010; Fachinformation Signifor®). Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit von Pasireotid (Signifor®) sind in Abschnitt 4.4.4 des Moduls 4 aufgeführt.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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 in den Nebennieren die Umwandlung von Cholesterin zu Pregnenolon katalysiert, und unterscheidet sich dadurch grundsätzlich vom Wirkmechanismus von Pasireotid (Signifor®). Aminoglutethimid wird weltweit nicht mehr hergestellt (Hughes et al., 1970; Schteingart et al., 2009). Damit ist Pasireotid (Signifor®) das einzige zugelassene und verfügbare Arzneimittel in dieser Indikation.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation Signifor<sup>®</sup> entnommen.

## 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nicht zutreffend.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
EU/EEA	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 der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Pasireotid (Signifor<sup>®</sup>) ist bisher nur in der EU zugelassen. Für die europäische Zulassung ist exemplarisch die deutsche Fachinformation beigelegt.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus zu Pasireotid (Signifor<sup>®</sup>) wurden der Fachinformation Signifor<sup>®</sup> entnommen. Die Wirkmechanismen von Pasireotid (Signifor<sup>®</sup>) und Aminoglutethimid wurden auf Grundlage der genannten

Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten beschrieben. Die Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in der Pubmed Datenbank und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Arnaldi G, Boscaro M. Pasireotide for the treatment of Cushing's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010 Jul;19(7):889-98.
2. Guillermet-Guibert J, Lahlou H, Pyronnet S, Bousquet C, Susini C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: molecular aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Aug;19(4):535-51.
3. Hughes SWM, Burley DM. Aminoglutethimide: a 'side-effect' turned to therapeutic advantage. *Postgraduate Medical Journal*. 1970 Jul;46: 409-416.
4. Lesche S, Lehmann D, Nagel F, Schmid HA, Schulz S. Differential effects of octreotide and pasireotide on somatostatin receptor internalization and trafficking in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):654-61.
5. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Signifor. 2012.
6. Pedroncelli AM. Medical treatment of Cushing's disease: somatostatin analogues and pasireotide. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:120-4.
7. Schteingart DE. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009 Dec;14(4):661-71.