

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

Pasireotid (Signifor[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Morbus Cushing

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	38
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	53
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	62
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	63
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	64
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	29
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	46
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	50

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathophysiologie des Morbus Cushing.....	17
Abbildung 2: Patientin mit schwerem Hypercortisolimus.....	19
Abbildung 3: Häufigkeit von Krankheitszeichen und Symptomen.....	20
Abbildung 4: Therapiealgorithmus bei Morbus Cushing.....	23
Abbildung 5: Geschlechtsspezifische Inzidenz von Morbus Cushing.....	25
Abbildung 6: Patienten mit Morbus Cushing in deutschen Krankenhäusern 2003-2010.....	25
Abbildung 7: Berechnung der Zielpopulation.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BSG	Bundessozialgericht
CRH	Corticotropin-freisetzendes Hormon
CT	Computertomographie
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERCUSYN	European Registry on Cushing`s Syndrom
EU	Europäische Union
FPG	Nüchternblutzuckerspiegel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinaltrakt
GIP	Glucosedependent insulinotropic polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat-Transaminase
GT0	Glutamyl-Transferase
HbA _{1c}	Haemoglobin A _{1c}
IGF	Insulin-like growth factor
IU	International Unit
MRT	Magnetresonanztomografie
NYHA	New-York-Heart-Association
P-gp	Permeability glycoprotein

RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch
TSH	Thyrotropin
TSS	Transssphenoidale Operation
UFC	Urinary free cortisol
ULN	Upper limit of normal

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Pasireotid (Signifor®) existiert nicht.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pasireotid (Signifor®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden („*orphan drug*“) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments (EMA, 2009), dessen Umsatz mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Laut der tragenden Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Pirfenidon wird bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt (G-BA, 2012). Die Angaben erfolgen daher auf Grundlage der Zulassungsstudie, in der ein Vergleich des Gesundheitszustands der Patienten vor und nach der Behandlung mit Pasireotid (Signifor®) durchgeführt wurde. Wie im Folgenden dargestellt, ergibt sich dieses Studiendesign aus dem Fehlen einer Vergleichstherapie (einschließlich *Best Supportive Care* und Nichtbehandlung) und der darauf resultierenden Nichtdurchführbarkeit einer vergleichenden Studie.

Die neurochirurgische Resektion des Hypophysen-Adenoms ist die Therapieoption der ersten Wahl bei Patienten mit Morbus Cushing und führt häufig zu einer schnellen und anhaltenden Remission des Hypercortisolismus (Remission bei 70-90% der Patienten). Bei vorbestehenden oder wiederkehrenden Morbus Cushing bietet sich eine erneute Hypophysenoperation an, diese ist jedoch im Vergleich zur ersten Operation mit niedrigeren Remissionsraten (50-70%) verbunden. Ist die Erkrankung nach diesem Eingriff weiterhin persistent, rezidivierend oder ist eine Operation nicht möglich, bestehen folgende weitere Therapiemöglichkeiten: eine Strahlentherapie, eine Arzneimitteltherapie oder eine beidseitige Entfernung der Nebennieren (bilaterale Adrenalektomie). Die Strahlentherapie der Hypophyse wird meist als eine Therapieoption der zweiten Wahl eingesetzt. Die lange Dauer (Monate bis Jahre) bis zum Eintritt des therapeutischen Effekts der Strahlentherapie macht oft eine zwischenzeitliche medikamentöse Behandlung erforderlich. Weiterhin besteht nach einer Bestrahlung ein

lebenslanges Risiko für das Auftreten einer Hypophysen-Insuffizienz. Die Adrenalektomie wird aufgrund einer resultierenden dauerhaften adrenalen Insuffizienz, die eine lebenslange Substitution der Nebennierenhormone (Glucocorticoide, Mineralcorticoide und Sexualhormone) erforderlich macht, sowie der Gefahr des Auftretens eines sogenannten Nelson Syndroms meist nur als Ultimo Ratio für solchen Patienten empfohlen, die refraktär oder ungeeignet für alle anderen Therapien, einschließlich der Arzneimitteltherapie, sind. Die medikamentöse Therapie gehört ebenfalls nicht zu den Behandlungsoptionen der ersten Wahl. Wie oben beschrieben erfolgt die Gabe von Arzneimitteln zur Überbrückung der Zeit bis zum Eintritt des therapeutischen Effekts einer Bestrahlung. Weiterhin ist die Arzneimitteltherapie zweckmäßig für die Patienten, die nicht mittels einer Resektion des Hypophysen-Adenoms therapiert werden konnten, sowie für Patienten, die nicht für diese Operationen geeignet sind oder die dazu nicht Willens sind. Außerdem können Arzneimittel bei schwererkrankten Patienten zur Minderung des Hypercortisolismus vor einer Operation eingesetzt werden (Übersicht in Tritos et al., 2011). Pasireotid (Signifor®) ist das einzige für diese Indikation zugelassene und verfügbare Arzneimittel. Die einzige deutschsprachige Leitlinie zum Cushing Syndrom, die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, nennt keine medikamentösen Therapieoptionen für Morbus Cushing (AWMF). In der Literatur werden jedoch mehrere, nicht für diese Indikation oder überhaupt nicht zugelassene, Substanzen (z.B. Ketoconazol, Metyrapon, Mitotan, Etomidat, Cabergolin, Mifepriston) aufgeführt, gleichzeitig wird aber betont, dass ein hoher medizinischer Bedarf nach wirksamen und sicheren Arzneimitteln für diese Patienten besteht (Tritos et al., 2011; Biller et al., 2008).

Keine der derzeit angewendeten Therapieoptionen für Patienten mit Morbus Cushing ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend den genannten Kriterien 1 bis 5:

1. In der Datenbank AJ28 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information wurde geprüft, ob Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Cushing zugelassen sind. Mit Ausnahme von Aminoglutethimid (Handelsname: Orimeten®) ist kein Arzneimittel für die Behandlung von Menschen mit Morbus Cushing zugelassen (DIMDI, 2012). Da Aminoglutethimid weltweit seit Jahren nicht mehr produziert wird (Scheingart, 2009), steht es nicht mehr zur Therapie zur Verfügung und kann daher genauso wie

Arzneimittel ohne Zulassung für diese Indikation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden.

2. Pasireotid (Signifor[®]) ist zugelassen 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. Wie einleitend dargestellt, ist die chirurgische Resektion des krankheitsauslösenden Hypophysenadenoms die Therapie der ersten Wahl bei Morbus Cushing. Die zweite existierende chirurgische Therapieoption, die bilaterale Adrenalektomie, wird wegen der schwerwiegenden und dauerhaften Folgen nur als allerletzte Möglichkeit nach dem Scheitern aller anderen Therapien, einschließlich der Arzneimitteltherapie, eingesetzt. Aufgrund der Zulassung und der medizinischen Indikation kommen daher weder die Hypophysen-Operation noch die chirurgische Entfernung der Nebennieren als Vergleichstherapien in Frage. Die dritte zur Verfügung stehende nicht-medikamentöse Behandlung ist die Strahlentherapie. Die Strahlentherapie wird bis zum Eintritt ihres therapeutischen Effekts in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung eingesetzt. Damit sind Strahlen- und Arzneimitteltherapie im Fall von Morbus Cushing keine Behandlungsalternativen. Die Bestrahlung scheidet daher ebenfalls als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Keine der verfügbaren nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen kommt somit als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die Fragestellung nach der Erbringbarkeit im Rahmen der GKV ist aus diesem Grund nicht relevant.
3. Eine Prüfung der Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses ergab keinen Hinweis darauf, dass der Gemeinsame Bundesausschuss bereits eine Feststellung zum patientenrelevanten Nutzen einer oder mehrerer Therapieoptionen bei Morbus Cushing getroffen hat.
4. Es existiert weder eine zugelassene medikamentöse noch eine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie. Die Fragestellung nach der medizinischen Erkenntnis ist daher nicht relevant.
5. Mehrere alternative zweckmäßige Vergleichstherapien existieren nicht. Daher kann keine Auswahl nach Wirtschaftlichkeit getroffen werden.

Aus diesen Gründen kommt weder eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Ein Vergleich mit Nichtbehandlung kann angesichts der Schwere der Erkrankung aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden. *Best supportive care* im Sinne einer Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, ist bei Morbus Cushing der medikamentöse Behandlungsversuch mit Substanzen wie Ketokonazol, Metyrapon, Mitotan, Etomidat, Cabergolin oder Mifepriston, die nicht für diese Indikation zugelassen sind und deren Wirksamkeit und Sicherheit daher nicht im Rahmen eines Zulassungsverfahrens geprüft worden ist. *Best supportive care* stellt damit für die Patienten ein erhebliches gesundheitliches Risiko dar. Dies wird am Beispiel Ketokonazol deutlich: Nach Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte führt die orale Anwendung von Ketokonazol in Einzelfällen zu einer schweren Hepatotoxizität. In einigen Fällen endeten diese Fälle letal (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2011). Eine rein symptomatische Therapie, d.h. ohne die Anwendung gegen den Hypercortisolismus gerichteter Substanzen, ist in der Fachliteratur unbekannt und angesichts der Vielzahl der Symptome (vgl. 3.2.1) und der diesen Symptomen zugrundeliegenden cortisolabhängigen pathophysiologischer Mechanismen nicht durchführbar. Beispielsweise wird Bluthochdruck, mit einem Auftreten bei rund 80% der Patienten ein charakteristisches Kennzeichen dieser Erkrankung, ausgelöst durch das Zusammenspiel mehrerer pathophysiologischer Prozesse, denen allen der Hypercortisolismus zugrunde liegt und von denen jeder für sich einen Anstieg des Blutdrucks bewirkt (Übersicht in Sherlock et al., 2010, Cicala und Mantero, 2011). Selbst wenn es gelänge den Bluthochdruck zu normalisieren, wäre der patientenrelevante Nutzen der alleinigen Blutdrucksenkung trotzdem gering, da den kardiovaskulären Komplikationen (u.a. koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, Herzversagen) bei Morbus Cushing, neben dem Bluthochdruck verschiedene weitere cortisolabhängige Ursachen wie z.B. Stammfettsucht, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und Blutgerinnungsstörungen zugrunde liegen können (vgl. 3.2.1).

Zusammenfassend existiert keine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Vergleichstherapie und es ist nicht möglich einen Vergleich mit Nichtbehandlung (Placebo) oder *Best Supportive Care* durchzuführen. Daraus resultiert eine Nichtdurchführbarkeit einer randomisierten-kontrollierten Studie (vgl. (IQWiG, 2011)). Daher erfolgen die Angaben zum

Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, auf Grundlage einer klinischen Studie, die einen Vergleich des Gesundheitszustands der Patienten vor und nach der Behandlung mit Pasireotid (Signifor[®]) ermöglicht.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden den genannten Original- und Übersichtsarbeiten sowie der Fachinformation von Pasireotid (Signifor[®]) entnommen. Die wissenschaftlichen Fachartikel wurden mittels einer Suche in PubMed identifiziert. Die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Pirfenidon wurde von Internet-Seite des Gemeinsamen Bundesausschuss bezogen. Die AWMF-Leitlinie wurde von der Internet-Seite Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. heruntergeladen. Zusätzlich wurde eine Suche in der Datenbank AJ28 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Aghi MK. Management of recurrent and refractory Cushing disease. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Oct;4(10):560-8. Epub 2008 Aug 19.
2. Arnaldi G, Boscaro M. Pasireotide for the treatment of Cushing's disease. Expert Opin Investig Drugs. 2010 Jul;19(7):889-98.
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5593-602.

4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Antwort auf einen Antrag einer klinischen Prüfung § 42 Abs. 2 AMG. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. 2011.
5. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix 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.
6. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2001 Mar 10;357(9258):783-91.
7. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:44-9.
8. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):632-42.
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Datenbankabfrage (AJ29) am 16.02.2012.
10. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, Romijn JA. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):976-81.
11. Dörr HG, Sippell WG, Wudy SA. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie: Cushing-Syndrom. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 027/033. 2010.

12. European Medicines Agency (Committee for Orphan Medicinal Products). Public summary of positive opinion for orphan designation of pasireotide for the treatment of Cushing's disease. London, 13. Oktober 2009.
13. Findling J, Nieman L, Vigersky R, eds. The Hormone Foundation's patient guide to the diagnosis of Cushing's syndrome. The Hormone Foundation. 2008.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pirfenidon. Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin, 15. März 2012
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Köln 2011.
16. Lin DD, Loughlin KR. Diagnosis and management of surgical adrenal diseases. *Urology*. 2005 Sep;66(3):476-83.
17. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):117-23.
18. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006 May 13;367(9522):1605-17.
19. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Signifor.
20. Piper W. Innere Medizin. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007
21. Schteingart DE. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009 Dec;14(4):661-71.
22. 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.

23. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B; Medscape. Management of Cushing disease. Nat Rev Endocrinol. 2011 May;7(5):279-89.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Cushing-Syndrom ist die klinische Manifestation eines chronischen Überschusses von Glukocorticoiden. Der wichtigste Vertreter der Glukocorticoide ist das Cortisol, daher werden die Begriffe Cushing-Syndrom und Hypercortisolismus häufig synonym gebraucht. Glukocorticoide sind Hormone der Nebennierenrinde (*Cortex glandulae adrenalidis*) und an mehreren lebenswichtigen Vorgängen beteiligt. Beispielsweise ist eine wichtige Aufgabe der Glukocorticoide die rasche Bereitstellung von Energieträgern in akuten Stresssituationen: Glukocorticoide stimulieren die Gluconeogenese der Leber, bei der Aminosäuren in Glucose umgewandelt werden. Die Aminosäuren entstehen dabei in erster Linie durch den Abbau von Muskelproteinen (eiweißkatabole Wirkung). Durch die Gluconeogenese erhöhen die Glukocorticoide den Blutzuckerspiegel und wirken daher bei verstärkter Produktion diabetogen. Neben der einweißkatabolen Wirkung haben die Glukocorticoide einen antianabolen Effekt: Während die Aminosäureaufnahme in die Leber durch die Glukocorticoide gefördert wird, wird der Aminosäuretransport in die Muskelzellen unterdrückt. In der Folge werden weniger Muskelproteine synthetisiert. Zur Steigerung der Bereitstellung von Fettsäuren und Glycerin fördern die Glukocorticoide den Fettabbau. Eine weitere wichtige Funktion von Cortisol bei Stress ist die Erhöhung des Blutdrucks. Dies geschieht u.a. durch eine Steigerung der Empfindlichkeit der Gefäßmuskulatur für die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Darüber hinaus haben die Glukocorticoide eine stark entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung. Hervorzuheben ist dabei, dass die Glukocorticoide zwar die Zeichen einer Entzündung unterdrücken, nicht jedoch die zugrunde liegende Infektion.

Die Cortisolsekretion wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse reguliert. Der Hypothalamus stimuliert durch das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) die Hypophyse (Hirnanhangdrüse) zur Freisetzung des Adrenocorticotrophen-Hormons (ACTH). Über das Blut gelangt ACTH zu den Nebennieren, wo es die Sekretion von Cortisol und anderer Glukocorticoide induziert. Die CRH- und ACTH-Sekretion der Hypophyse unterliegen einer sogenannten Feedback-Hemmung, d.h. Cortisol hemmt die CRH-Freisetzung im Hypothalamus und die Sekretion und Synthese von ACTH in der Hypophyse. Dadurch kommt es zu einem Abklingen der weiteren Cortisolproduktion.

Der Hypercortisolismus beim Cushing-Syndrom kann verschiedene Ursachen haben, dazu gehört häufig auch die medikamentöse Langzeitbehandlung mit Glukokortikosteroiden oder ACTH („exogenes Cushing-Syndrom“). In der Mehrheit der Fälle, bei denen das Cushing-Syndrom endogene Ursachen hat, ist die Erkrankung auf eine übermäßige Sekretion von ACTH zurückzuführen. Geschieht dies durch einen ACTH-sezernierenden gutartigen Tumor der Hirnanhangdrüse (Hypophysenadenom) spricht man vom Morbus Cushing oder auch von der Cushing-Krankheit. Morbus Cushing ist die häufigste Ursache des endogenen Cushing-Syndroms. Die meisten cortikotropen Adenome (80-90%) treten bei Frauen im Alter von 35-44 Jahren auf (Dekkers et al., 2007; Aghi 2008). Weniger häufig liegen ACTH-sezernierende Tumore außerhalb der Hypophyse und noch seltener ektope CRH-sezernierende Tumore der Erkrankung zu Grunde. Rund 20% der Patienten haben ein ACTH unabhängiges Cushing-Syndrom, d.h. der Hypercortisolismus resultiert aus einem cortisolproduzierenden Nebennierentumor, einer Dysplasie oder einer Hyperplasie der Nebennieren (Arnaldi et al., 2003; Biller et al., 2008; Tritos et al., 2011).

Bei Morbus Cushing, dem durch ein Hypophysenadenom ausgelösten ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom, führt die erhöhte ACTH-Sekretion des Hypophysenadenom zu einer starken Cortisolsekretion der Nebennierenrinde zusammen mit einer Unterbrechung der normalen Cortisol Feedback-Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zum Hypercortisolismus (Abbildung 1) (Biller et al., 2008; Boscaro et al., 2001).

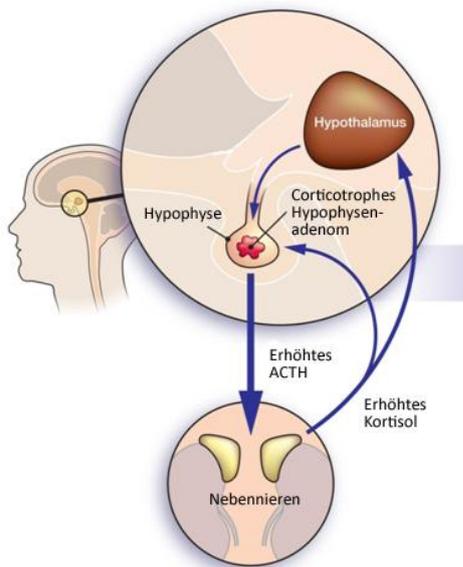


Abbildung 1: Pathophysiologie des Morbus Cushing.

So vielfältig und wichtig die Funktionen von Cortisol im Körper sind, so vielfältig und schwerwiegend sind auch die Symptome des Hypercortisolismus (Arnaldi et al., 2003; Lin et al., 2005; Finding et al., 2008; Newell-Price et al., 2006):

- Kardiovaskuläre Komplikationen
 - Bluthochdruck
 - Hohe Cholesterin- und Triglyzeridwerte
 - Thromboseneigung
- Stoffwechselstörungen
 - Adipositas (Fettleibigkeit)
 - Umverteilung von Depotfetten („Büffelnacken“, „Vollmondgesicht“, Stammfettsucht)
 - Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus

- Dermatologische Probleme
 - Suggillationen (subkutane Hautblutung) oder Hautatrophie
 - Abdominale Striae (Dehnungsstreifen)
- Muskuloskeletale Erkrankungen
 - Proximale Muskelschwäche
 - Fatigue-Syndrom
 - Osteoporose
- Zentralnervöse Effekte
 - Psychische Erkrankungen, u.a. Depression, Angstzustände und/oder Manie
 - Kognitive Probleme, wie z.B. Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen
 - Schlafstörungen, wie z.B. Schlaflosigkeit oder plötzliches Erwachen
- Störungen der Sexualfunktionen
 - Verringerte Libido
 - Zyklusstörungen bei der Frau
 - Impotenz und verringerte Fertilität beim Mann

Zur Verdeutlichung ist in Abbildung 2 eine Patientin mit den Zeichen eines schweren Hypercortisolismus dargestellt: „Vollmondgesicht“, kurzer dicker Hals, Stammfettsucht mit roten Striae in den seitlichen Bauchpartien und unverhältnismäßig dünnen Beinen (aus Piper: Innere Medizin).



Abbildung 2: Patientin mit schwerem Hypercortisolimus (aus Piper: Innere Medizin).

Die Häufigkeit wichtiger Krankheitszeichen und Symptome beim Hypercortisolimus ist basierend auf einer Auswertung von 302 Patienten in Abbildung 3 exemplarisch dargestellt (Boscaro et al., 2001).

Krankheitszeichen und Symptome	Häufigkeit
Stammfettsucht	96 %
Mondgesicht	82 %
Diabetes oder Glukoseintoleranz	80 %

Keimdrüsendysfunktion	74 %
Hirsutismus, Akne	72 %
Bluthochdruck	68 %
Muskelschwund	64 %
Atrophie der Haut	62 %
Psychische Veränderungen	58 %
Osteoporose	38 %
Ödeme	18 %
Polydipsie, Polyurie	10 %
Pilzinfektionen	6 %

Abbildung 3: Häufigkeit von Krankheitszeichen und Symptomen (Boscaro et al., 2001).

Die Prognose unbehandelter Morbus Cushing Patienten ist äußerst schlecht. In den ersten Untersuchungen zu dieser Erkrankung betrug das mediane Überleben unbehandelter Morbus Cushing Patienten lediglich 4,6 Jahre (Übersicht in Nieman et al., 2008). Spätere Untersuchungen berichteten eine 5-Jahresüberlebenschance von 50% (Übersicht in Sherlock et al., 2010). Die wichtigsten Ursachen für die negative Prognose der unbehandelten Patienten sind kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (Schlaganfall, Myokardinfarkt), Diabetes mellitus und Infektionskrankheiten (Sherlock et al., 2010; Clayton et al., 2011). Dank Therapien wie der transssphenoidalen Resektion des krankheitsauslösenden Hypophysenadenoms (siehe unten) besteht heute die Möglichkeit, die Sterblichkeit von Morbus Cushing Patienten auf das Niveau der Hintergrundbevölkerung abzusenken oder zumindest deutlich zu verringern (Sherlock et al., 2010; Clayton et al., 2011): In einer Meta-Analyse klinischer Studien unterschied sich das Standardisierte Sterblichkeitsverhältnis (*Standardized Mortality Ratio*, SMR) der Patienten, die nach einem Eingriff eine Remission erreichten, nicht von der der Normalbevölkerung. Das SMR dieser Patienten betrug 1,23 (95% KI [0,51 – 2,97]). Die Patienten dagegen, die sich nach einem chirurgischen Eingriff nicht in Remission befanden, hatten mit einer SMR von 3,73 (95% KI [2,31; 6,01]) weiterhin eine signifikant höhere Sterblichkeit (Graversen et al., 2012).

Die Normalisierung des Cortisolspiegels ist ein zentrales Ziel der Behandlung von Morbus Cushing Patienten und entsprechend neuerer klinischer Leitlinien ist dabei die transssphenoidale operative Entfernung des Hypophysenadenoms die Therapie der ersten

Wahl (Abbildung 4) (Biller et al., 2008; Arnaldi et al., 2010). Die Heilungsrate bei diesem Eingriff beträgt je nach Studie 70-90% (Tritos et al., 2011). Im Falle einer nicht erfolgreichen Operation oder beim Auftreten eines Rezidivs kommen eine erneute Hypophysenoperation, eine Strahlentherapie oder eine bilaterale Adrenalektomie (d.h. die beidseitige Entfernung der Nebennieren) in Betracht. Die Strahlentherapie kann die Erkrankung heilen, bis zum Eintritt des therapeutischen Effekts können jedoch mehrere Monate bis Jahre vergehen. Die Strahlenbehandlung kann zudem zu einer Hypophyseninsuffizienz führen und ist mit einer zerebrovaskulären Mortalität assoziiert. Die bilaterale Adrenalektomie bewirkt eine schnelle und endgültige Kontrolle des Hypercortisolismus, ohne jedoch seine Ursache zu beseitigen. Weiterhin benötigen die Patienten nach dieser Operation eine lebenslange Substitution von Glucocorticoiden, Mineralglucocorticoiden und Sexualhormonen, welche häufig suboptimal ist, und eine fortwährende Kontrolle. Bei bis zu 25% der Patienten wird die bilaterale Adrenalektomie zudem durch die Ausbildung eines invasiv wachsenden Hypophysentumors (Nelson Syndrom) verkompliziert (Arnaldi et al., 2010). Die Arzneimitteltherapie wird nicht als Therapie der ersten Wahl angesehen (Biller et al., 2008; Tritos et al., 2011). Eine medikamentöse Behandlung ist für Patienten angezeigt, die auf den Wirkungseintritt der Strahlentherapie warten. Weiterhin können Arzneimittel nützlich sein, um bei schwerkranken Patienten den Hypercortisolismus zur Vorbereitung eines operativen Eingriffes abzusenken. Die medikamentöse Therapie ist darüberhinaus eine Behandlungsoption für Patienten mit ACTH-abhängigen Hypercortisolismus unbekanntem Ursprungs oder solche Erkrankten, die nicht für eine Operation in Betracht kommen (z.B. Patienten mit instabilen kardiopulmonaren Status oder nicht kontrollierter Infektion) (Tritos et al., 2011). Zu den bisher (d.h. vor Zulassung von Pasireotid (Signifor®)) bei Morbus Cushing eingesetzten Substanzen gehören die Steroidogenese-Inhibitoren Ketoconazol, Metyrapon, Mitotan und Etomidat sowie der Dopaminagonist Cabergolin und der Progesteronantagonist Mifepriston. Keines dieser Arzneimittel ist für Morbus Cushing zugelassen. Für keinen der eingesetzten Wirkstoffe konnte eine zufriedenstellende Wirksamkeit nachgewiesen werden (Arnaldi et al., 2010). Für alle diese „off-label“ eingesetzten Arzneimittel sind Nebenwirkungen bekannt, die zum Teil schwerwiegend oder sogar lebensbedrohlich sind: Ketokonazol ist hepatotoxisch und kann gastrointestinale Symptome, Transaminitis, Hautausschlag sowie Gynäkomastie verursachen. Zu den Nebenwirkungen von Metyrapon gehören gastrointestinale Symptome, Hautausschlag, Schwindel, Blutdruckveränderungen, Hirsutismus und Ödeme. Etomidat ist ein Wirkstoff aus

der Gruppe der Anästhetika und bewirkt eine starke Sedierung. Etomidat wird daher stationär eingesetzt wenn eine schnelle Kontrolle des Hypercortisolismus benötigt wird und erfordert die Überwachung durch einen Narkosenfacharzt. Cabergolin verursacht Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und wird mit einer möglichen Schädigung der Herzklappen (Valvulopathie) in Zusammenhang gebracht. Mifepriston ist der Wirkstoff der sogenannten Abtreibungspille RU-486. Zu den Nebenwirkungen von Mifepriston gehören Nebennierenrindeninsuffizienz (Hypoadrenalismus), Kaliummangel (Hypokaliämie), Bluthochdruck, unregelmäßige Menstruationen und Veränderungen der Gebärmutter (endometriale Hyperplasie) (Übersicht in Tritos et al., 2011). Pasireotid (Signifor®) ist das einzig zugelassene und nachgewiesene wirksame und sichere Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit dieser schweren, potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung. Pasireotid (Signifor®) ist indiziert für die Behandlung aller erwachsener Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist („Zielpopulation“) (Fachinformation Signifor®).

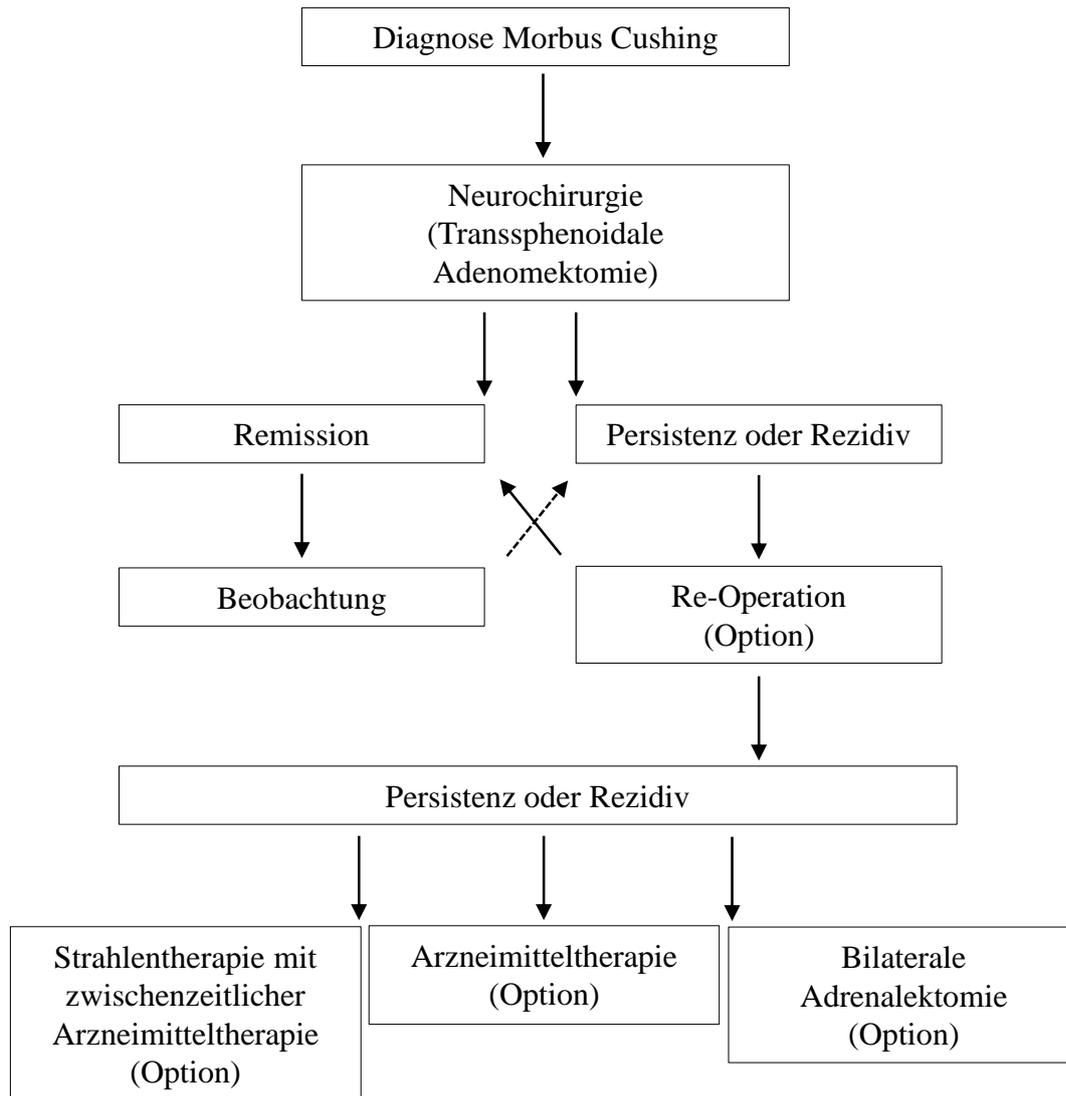


Abbildung 4: Therapiealgorithmus bei Morbus Cushing (eigene Darstellung nach Tritos et al., 2011).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt 3.2.1 wurde bereits dargestellt welche Morbus Cushing Patienten eine medikamentöse Therapie benötigen. Derzeit existieren in Deutschland keine für Morbus Cushing zugelassenen Arzneimittel. Weiterhin ist die Wirksamkeit und Sicherheit der zulassungsüberschreitend („off-label“) eingesetzten Substanzen nicht hinreichend untersucht.

Daher besteht ein hoher medizinischer Bedarf für ein zugelassenes Arzneimittel zur sicheren und wirksamen Behandlung von Patienten mit Morbus Cushing. Ursache von Morbus Cushing ist ein ACTH-sekretierendes Hypophysenadenom, welches überwiegend die Somatostatin-Rezeptor Subtypen sst5 und weniger stark die Subtypen sst2 und sst1 exprimiert (Hofland et al., 2005; Hofland et al., 2008). Pasireotid (Signifor[®]) ist ein neuartiges Somatostatin-Analogon, das mit hoher Affinität an die Subtypen sst1, sst2, sst3 und sst5 bindet und damit die ACTH Sekretion durch das Hypophysenadenom und nachfolgend die Cortisolfreisetzung inhibiert (Pedroncelli, 2010). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pasireotid (Signifor[®]) wurde in einer klinischen Studie nachgewiesen. Pasireotid (Signifor[®]) ist damit das einzige in dieser Indikation zugelassene, verfügbare, wirksame und sichere Arzneimittel. Daher wird Pasireotid (Signifor[®]) dazu beitragen, den medizinischen Bedarf bei Morbus Cushing zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Morbus Cushing ist eine seltene Erkrankung. Es liegen nur wenige Informationen zur Prävalenz und Inzidenz dieser Krankheit vor. Die Prävalenz wird auf 4 Fälle pro 100.000 Einwohner (Orphanet 2011) geschätzt und die Inzidenz auf 1,2 – 1,7 Fälle pro Million Einwohner und Jahr (Lindholm et al., 2001). Die Angaben zur Inzidenz beruhen auf einer landesweiten dänischen Erhebung, in der sowohl die Daten von Patienten mit bestätigter Diagnose analysiert wurden, als auch solche von erkrankten Personen bei denen Morbus Cushing als wahrscheinlich angesehen wurde. Werden ausschließlich Patienten mit bestätigten Morbus Cushing berücksichtigt, beträgt die Inzidenz dieser Erkrankung 1,2 Fälle pro Million Einwohner und Jahr (Abbildung 5) (Lindholm et al., 2001). Die meisten corticotrophen Adenome (80-90%) treten bei Frauen im Alter zwischen 35 und 44 Jahren auf (Aghi, 2008).

Alter (Jahre)	Hypophysäre Ätiologie belegt		Hypophysäre Ätiologie möglich	
	Mann	Frau	Mann	Frau
0-19	0,5	0,6	0	0
20-39	0,9	2,2	0,2	0,4
40-59	1,0	3,1	0,1	1,7
≥60	0,8	0,8	0	1,2
Gesamt	0,8	1,7	0,8	0,8

Abbildung 5: Geschlechtsspezifische Inzidenz von Morbus Cushing (nach Lindholm et al., 2001).

Die Seltenheit der Erkrankung spiegelt sich auch in den Diagnosedaten deutscher Krankenhäuser wieder: Im Zeitraum zwischen dem Jahren 2000 und 2010 wurden durchschnittlich 289 Patienten mit Morbus Cushing (ICD 10: E24.0 Hypophysäres Cushing-Syndrom) pro Jahr im Krankenhaus behandelt (Abbildung 6) (Gesundheitsberichterstattung Bund). Dabei ist zu berücksichtigen, dass möglicherweise einige Patienten trotz der Schwere der Erkrankung nicht jährlich, andere Patienten dagegen mehrmals pro Jahr im Krankenhaus behandelt werden.

ICD10	Jahr										
	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000
E24.0 Hypophysäres Cushing-Syndrom	245	260	232	251	221	259	338	351	357	295	369

Abbildung 6: Patienten mit Morbus Cushing in deutschen Krankenhäusern 2000-2010 (Gesundheitsberichterstattung Bund).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass eine Veränderung der Häufigkeit des Auftretens von Tumoren in den ACTH-produzierenden Zellen der Hypophyse innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Pasireotid (Signifor®)	211

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die in der Tabelle 3-1 aufgeführte Anzahl der GKV-Patienten in der der Zielpopulation resultiert im wesentlichen aus den Angaben zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (3.2.1) sowie der Prävalenz und Inzidenz (3.2.3). Waren in der Literatur Intervalle (z.B. Inzidenz: 1,2 – 1,7 Fälle pro Million Einwohner und Jahr) angegeben, wurde mit den mittleren Werten gerechnet (z.B. Inzidenz: 1,45 Fälle pro Million Einwohner und Jahr).

Erstlinientherapie

Bei leitliniengerechter Therapie ist die neurochirurgische Resektion des krankheitsauslösenden Hypophysenadenoms die Behandlung der ersten Wahl bei Morbus Cushing (Biller et al., 2008). Etwa 90% aller Hypophysentumoren sind Mikroadenome (Durchmesser < 1 cm), die durch eine transsphenoidale Resektion entfernt werden können. Viele größere Hypophysenadenome können ebenfalls transsphenoidal oder mittels eines transkranialen Eingriffs entfernt werden (Tritos et al., 2011; Petersenn et al., 2006). Die neurochirurgische Resektion ist damit eine Therapieoption für die allermeisten Morbus Cushing Patienten. Es kann jedoch sein, dass bei einigen Patienten dieser Eingriff nicht durchgeführt wird, weil die betreffenden Patienten aus anderen medizinischen Gründen nicht für eine solche Operation geeignet sind oder diese ablehnen. Für die Berechnung wurde angenommen, dass 90% aller Morbus Cushing Patienten einer chirurgischen Resektion unterzogen werden. Die Remissionsraten von 80% und 60% der ersten bzw. der zweiten Hypophysen-Operation sowie die Mortalitätsrate (1,5%) wurden der Übersichtsarbeit von Tritos et al. (Tritos et al., 2011) entnommen. Auf Grundlage einer 10-Jahres Rezidivrate von

20-25% (Tritos et al., 2011) wurde von einer jährlichen Rückfallquote von 2,25% ausgegangen. Für den Fall des Auftretens eines Rezidivs entsprechen in der Berechnung der Anteil der operierten Patienten sowie die Heilungsraten denen bei der ersten bzw. zweiten Resektion.

Zweitlinientherapie

Die Strahlentherapie ist die übliche Zweitlinientherapie bei Patienten, die nicht auf eine chirurgische Resektion des Hypophysen-Adenoms angesprochen haben, die nicht für einen chirurgischen Eingriff geeignet sind oder diesen ablehnen (Tritos et al., 2011). Mit der Strahlentherapie kann bei rund 60%¹ der Patienten eine Kontrolle des Hypercortisolismus erreicht werden. Der verzögerte Eintritt der therapeutischen Wirkung der Bestrahlung macht allerdings eine zwischenzeitliche medikamentöse Behandlung erforderlich. Die Dauer der zeitlichen Verzögerung wurde auf Grundlage einer langfristig angelegten Nachbeobachtungsstudie auf 2 Jahre geschätzt (Minniti et al., 2007). Alternativ kann eine reine Arzneimitteltherapie erfolgen oder eine bilaterale Adrenalektomie erfolgen. Die medikamentöse Behandlung wird, wie oben beschrieben, nur bei der Strahlentherapie empfohlen und in Einzelfällen bei sehr kranken Patienten zur Verminderung des Hypercortisolismus vor operativen Eingriffen (Tritos et al., 2011). Die bilaterale Adrenalektomie beendet zwar wirksam der Hypercortisolismus bei Morbus Cushing, wird allerdings aufgrund schwerwiegender Folgen (siehe 3.2.2) als Therapieoption der letzten Linie für Patienten angesehen, die refraktär oder ungeeignet für alle andere Therapieoptionen, einschließlich der Hypophysenoperation und der Arzneimitteltherapie, sind (Tritos et al., 2011). Für die Berechnung wurde angenommen, dass die Patienten, die nach der Resektion des Hypophysen-Adenoms keine Remission erreichen oder ein Rezidiv erleiden und solche Patienten bei denen kein solcher chirurgischer Eingriff erfolgt, als Zweit- bzw. Erstlinienbehandlung eine Strahlentherapie erhalten. Es ist allerdings möglich, dass einige Patienten als Erst- oder Zweitlinientherapie eine bilaterale Adrenalektomie erhalten. Der Anteil dieser Patienten ist nicht bekannt und ging daher nicht in die Berechnung mit ein. Dies führt zu einer möglichen Überschätzung der Zielpopulation. In die Berechnung gingen somit von den Morbus Cushing Patienten all diejenigen mit ein, die nicht oder erfolglos einer

¹ Nach Patientenzahl gewichteter Mittelwert der Remissionsraten in Tabelle 2 von Tritos et al. 2011.

chirurgischen Resektion des Hypophysen-Adenoms unterzogen wurden oder die ein Rezidiv erlitten und bei denen nicht mittels Strahlentherapie eine Remission erreicht werden konnte oder die erst innerhalb der letzten 2 Jahre bestrahlt wurden. Von den Neuerkrankungen werden alle Patienten einbezogen, die nicht oder nicht erfolgreich chirurgisch behandelt wurden, da die Wirkung einer Strahlentherapie möglicherweise noch nicht eingetreten ist und eine medikamentöse Therapie deshalb weiterhin erforderlich sein könnte.

Berechnung der Zielpopulation

Pasireotid (Signifor®) ist ausschließlich zu Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Cushing zugelassen. Bei einer Bevölkerung von 81.802.257 Einwohnern in Deutschland (Statistisches Jahrbuch 2011), einem Anteil der Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung von rund 83,52% (Statistisches Jahrbuch 2011) und einem Anteil der GKV-Versicherten von rund 85,59% (Gesundheitsberichterstattung Bund) sind 58.473.029 Personen in Deutschland erwachsen und GKV-versichert (Stand der Informationen: 2009). Die Prävalenz von Morbus Cushing beträgt etwa 4 Fälle pro 100.000 Einwohner. Damit sind 2.339 Personen der genannten Population von dieser Erkrankung betroffen. Bei einer Inzidenz von 1,45 Fällen pro Million Einwohner und Jahr erkranken jedes Jahr 85 erwachsene und gesetzlich krankenversicherte Personen neu an Morbus Cushing. Basierend darauf wurde die Zielpopulation wie in Abbildung 7 dargestellt berechnet.

		A	B	C
		Prävalenz	Inzidenz	Rezidiv
1	Gesamtpopulation	2.339	85	44 (A4+A8+B4+B8)*2,25%
2	Keine Hypophysen-Operation	234 (A1*10%)	8 (B1*10%)	4 (C1*10%)
3	1. Hypophysen Operation	2105 (A1*90%)	76 (B1*90%)	39 (C1*90%)
4	Remission	1659 ((A3-A6)*80%)	60 ((B3-B6)*80%)	31 ((C3-C6)*80%)
5	Persistenz	415 ((A3-A6)*20%)	15 ((B3-B6)*20%)	8 ((C3-C6)*20%)
6	Tod	32 (A3*1,5%)	1 (B3*1,5%)	1 (C3*1,5%)
7	2. Hypophysen Operation	373 (A5*90%)	14 (B5*90%)	7 (C5*90%)
8	Remission	221 ((A7-A10)*60%)	8 ((B7-B10)*60%)	4 ((C7-C10)*60%)
9	Persistenz	147 ((A7-A10)*40%)	5 ((B7-B10)*40%)	3 ((C7-C10)*40%)
10	Tod	6 (A7*1,5%)	0 (B7*1,5%)	0 (C7*1,5%)

11	Strahlentherapie	422 (A2+A5*10%+A9)	15 (B2+B5*10%+B9)	8 (C2+C5*10%+C9)
12	Strahlentherapie vor ≤ 2 Jahren	31 (B11*2)	15 (B11)	8 (C11)
13	Remission	235 ((A11-A12)*60%)	0 ((B11-B12)*60%)	0 ((C11-C12)*60%)
14	Persistenz	157 ((A11-A12)*40%)	15 (B11-B13)	8 (C11-C13)
15	Zielpopulation	211 (A12+A14+B14+C14)		

Abbildung 7: Berechnung der Zielpopulation.

Hinweis: Die Berechnung erfolgte mit der Software Microsoft Excel[®]. Mögliche Abweichungen um ±1 sind rundungsbedingt.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pasireotid (Signifor [®])	Morbus Cushing Patienten der Zielpopulation deren Cortisolspiegel durch Pasireotid (Signifor [®]) normalisiert wird	Erheblich	55
Pasireotid (Signifor [®])	Morbus Cushing Patienten der Zielpopulation deren Cortisolspiegel durch Pasireotid (Signifor [®]) ohne Normalisierung um ≥50% reduziert wird	Beträchtlich	27

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Einstufung des Zusatznutzens als „erheblich“ bzw. „beträchtlich“ gemäß AM-NutzenV ist in Abschnitt 4.4.4 begründet. Die Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Pasireotid (Signifor[®]) infrage kommen, ist in Abschnitt 3.2.3 genannt. Ein erheblicher

Zusatznutzen besteht für solche Patienten, die durch die Therapie mit Pasireotid (Signifor®) eine Normalisierung des Cortisolspiegels erreichen. In der zulassungsrelevanten Phase III Studie erreichten 15% bzw. 26% der Patienten, die 6 Monate mit Pasireotid (Signifor®) zweimal täglich in einer Dosierung von 0,6 mg bzw. 0,9 mg behandelt wurden eine Normalisierung (Colao et al., 2012). Es wird daher angenommen, dass spätestens nach einer Erhöhung der Dosis auf zweimal 0,9 mg/Tag eine Normalisierung und damit ein erheblicher Zusatznutzen bei 26% der Patienten in der Zielpopulation erreicht wird. Eine Reduktion des Cortisolspiegels um mindestens 50% ohne gleichzeitige Normalisierung desselben wurde nach 6 Monaten bei 18% bzw. 13% der Patienten, die zweimal täglich 0,6 mg bzw. 0,9 mg Pasireotid (Signifor®) erhielten, festgestellt. Es wird daher angenommen, dass für 13% der Patienten ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht. Die Angaben in Tabelle 3-2 ergeben sich aus der Multiplikation der Anteile der Patienten mit erheblichen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen und der in 3.2.3 auf Grundlage der Prävalenz und Inzidenz berechneten Zielpopulation.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden den genannten Übersichtsarbeiten, Leitlinien und Originalarbeiten sowie einem Lehrbuch entnommen. Die wissenschaftlichen Fachartikel wurden mittels einer Suche in PubMed identifiziert. Zusätzlich herangezogen wurden Informationen des statistischen Bundesamts, der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, von Orphanet, die von den jeweiligen Internet-Seiten bezogen wurden.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Aghi MK. Management of recurrent and refractory Cushing disease. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Oct;4(10):560-8. Epub 2008 Aug 19.

2. Arnaldi G, Boscaro M. Pasireotide for the treatment of Cushing's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010 Jul;19(7):889-98.
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5593-602.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Antwort auf einen Antrag einer klinischen Prüfung § 42 Abs. 2 AMG. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. 2011
5. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix 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.
6. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2001 Mar 10;357(9258):783-91.
7. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:44-9.
8. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):632-42.
9. 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.

10. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, Romijn JA. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):976-81.
11. Dörr HG, Sippell WG, Wudy SA. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie: Cushing-Syndrom. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 027/033. 2010.
12. Findling J, Nieman L, Vigersky R, eds. The Hormone Foundation's patient guide to the diagnosis of Cushing's syndrome. The Hormone Foundation. 2008.
13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Quelle: KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte), Bundesministerium für Gesundheit (Add-hoc Tabelle erstellt am 29.3.2012 auf www.gbe-bund.de)
14. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. Datenquelle: Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. (Add-hoc Tabelle erstellt am 17.02.2012 auf www.gbe-bund.de)
15. 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.
16. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, de Herder WW, Beckers A, Lamberts SW. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol.* 2005 Apr;152(4):645-54.

17. Hofland LJ, van der Hoek J, van Koetsveld PM, de Herder WW, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, Feelders R, van der Lely AJ, Beckers A, Lamberts SW. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1577-85.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Köln 2011.
19. Lin DD, Loughlin KR. Diagnosis and management of surgical adrenal diseases. *Urology.* 2005 Sep;66(3):476-83.
20. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):117-23.
21. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol.* 2007 Aug;84(1):79-84.
22. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2006 May 13;367(9522):1605-17.
23. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40.
24. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Signifor. 2012.
25. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - May 2011 - Number 1
26. Pedroncelli AM. Medical treatment of Cushing's disease: somatostatin analogues and pasireotide. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:120-4.

27. Petersenn S, Lüdecke DK, Fahlbusch R, Renner U, Buchfelder M, Wowra B, Saeger W. Therapie von Hypophysentumoren. Dtsch Arztebl 2006; 103(8):A 474–481
28. Piper W. Innere Medizin. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007
29. Robert Koch-Institut: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“. Robert Koch-Institut, Berlin 2011
30. Schteingart DE. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. Expert Opin Emerg Drugs. 2009 Dec;14(4):661-71.
31. 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.
32. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 2010 für die Bundesrepublik Deutschland mit „internationalen Übersichten“. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2010
33. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B; Medscape. Management of Cushing disease. Nat Rev Endocrinol. 2011 May;7(5):279-89.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Pasireotid (Signifor®)	Zielpopulation	kontinuierlich	kontinuierlich (730 Applikationen pro Jahr)	365 Tage bei täglicher Behandlung
Pasireotid (Signifor®)	Patienten mit erheblichem Zusatznutzen	kontinuierlich	kontinuierlich (730 Applikationen pro Jahr)	365 Tage bei täglicher Behandlung
Pasireotid (Signifor®)	Patienten mit beträchtlichem Zusatznutzen	kontinuierlich	kontinuierlich (730 Applikationen pro Jahr)	365 Tage bei täglicher Behandlung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlung mit Pasireotid (Signifor®) erfolgt als zweimal tägliche subkutane Injektion an 365 Tagen im Jahr (Fachinformation Signifor®). Die Patientengruppen sind entsprechend Abschnitt 4.4.4 in Modul 4A wie folgt definiert:

- Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist.
- Patienten mit erheblichem Zusatznutzen: Patienten der Zielpopulation deren Cortisolspiegel durch Pasireotid (Signifor®) normalisiert wird.
- Patienten mit beträchtlichem Zusatznutzen: Patienten der Zielpopulation deren Cortisolspiegel durch Pasireotid (Signifor®) ohne gleichzeitige Normalisierung um $\geq 50\%$ reduziert wird.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie existiert nicht, daher erfolgen hier und im Folgenden keine Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pasireotid (Signifor®)	Zielpopulation	365 (Dauerbehandlung)
Pasireotid (Signifor®)	Patienten mit erheblichem Zusatznutzen	365 (Dauerbehandlung)
Pasireotid (Signifor®)	Patienten mit beträchtlichem Zusatznutzen	365 (Dauerbehandlung)

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pasireotid (Signifor®)	Pasireotid (Signifor®) 0,6 mg/Tag: 219 mg Pasireotid (Signifor®) 1,2 mg/Tag: 438 mg Pasireotid (Signifor®) 1,8 mg/Tag: 657 mg Jeweils 730 Fertigspritzen pro Patient und Jahr.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind

(z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Da noch keine definierte Tagesdosis (DDD) für Pasireotid (ATC: H01CB05) festgelegt wurden erfolgt die Angabe in Milligramm. Bei Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 730 Fertigspritzen mit je 0,6 mg Wirkstoff pro Jahr, der abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit auf 730 Fertigspritzen mit je 0,9 mg Wirkstoff gesteigert oder auf 730 Fertigspritzen mit je 0,3 mg Wirkstoff gesenkt werden kann. Insgesamt ergibt dies einen jährlichen Verbrauch von 219 mg (0,3 mg Fertigspritze), 438 mg (0,6 mg Fertigspritze) bzw. 657 mg (0,9 mg Fertigspritze) Pasireotid pro Patient (Fachinformation Signifor®).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pasireotid (Signifor®)	Wirkstärke: 0,3 mg Darreichungsform: Ampullen Packungsgröße: 30 Apothekenabgabepreis: 2154,78 €	1.878,87 €
	Wirkstärke: 0,6 mg Darreichungsform: Ampullen Packungsgröße: 6 ^a Apothekenabgabepreis: 402,74 €	338,30 €
	Wirkstärke: 0,6 mg Darreichungsform: Ampullen Packungsgröße: 30 Apothekenabgabepreis: 2.525,03 €	2.200,79 €
	Wirkstärke: 0,9 mg Darreichungsform: Ampullen Packungsgröße: 30 Apothekenabgabepreis: 2.525,03 €	2.200,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	0 €	0 €

a: Klinikpackung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Herstellerabgabepreis wurde von der Novartis Pharma GmbH festgelegt. Der Apothekenabgabepreis ergibt sich aus den gesetzlichen Zuschlägen für Großhandel und Apotheken sowie der Mehrwertsteuer. Die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten ergeben sich durch den Abzug des Apothekenrabatts (§130 Abs. 1 SGB V) in Höhe von 2,05 Euro (Ausnahme: Klinikpackung) und des Herstellerrabattes (§130a Abs. 1a SGB V) in Höhe von 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht verfügbar, weshalb für diese keine Kosten entstehen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede

bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pasireotid (Signifor®)	Zielpopulation	Quantitative Bestimmung von Glukose	21	21
		Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c)	21	21
		Elektrokardiographie	2	2
		Quantitative Bestimmung von Kalium	4	4
		Quantitative Bestimmung von Magnesium	4	4
		Quantitative Bestimmung der Alkalischen Phosphatase	6	6
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	6	6
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	6	6
		Quantitative Bestimmung der Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT)	6	6
		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe	2	2
Quantitative Bestimmung	4	4		

		Thyrotropin (TSH)		
		Quantitative Bestimmung Insulin-like growth factor I (IGF-I)	4	4
		Spritzen	730	730
Pasireotid (Signifor®)	Patienten mit erheblichem Zusatznutzen	Quantitative Bestimmung von Glukose	21	21
		Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c)	21	21
		Elektrokardiographie	2	2
		Quantitative Bestimmung von Kalium	4	4
		Quantitative Bestimmung von Magnesium	4	4
		Quantitative Bestimmung der Alkalischen Phosphatase	6	6
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	6	6
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	6	6
		Quantitative Bestimmung der Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT)	6	6
		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe	2	2
		Quantitative Bestimmung Thyrotropin (TSH)	4	4
Quantitative Bestimmung Insulin-	4	4		

		like growth factor I (IGF-I)		
		Spritzen	730	730
Pasireotid (Signifor®)	Patienten mit beträchtlichem Zusatznutzen	Quantitative Bestimmung von Glukose	21	21
		Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c)	21	21
		Elektrokardiographie	2	2
		Quantitative Bestimmung von Kalium	4	4
		Quantitative Bestimmung von Magnesium	4	4
		Quantitative Bestimmung der Alkalischen Phosphatase	6	6
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	6	6
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	6	6
		Quantitative Bestimmung der Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT)	6	6
		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe	2	2
		Quantitative Bestimmung Thyrotropin (TSH)	4	4
		Quantitative Bestimmung Insulin-like growth factor I (IGF-I)	4	4
		Spritzen	730	730

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels entnommen (Fachinformation Signifor[®]). Es wurde von einer Behandlungsdauer von 12 Monaten pro Jahr ausgegangen. Entsprechend der Fachinformation sollte der glykämische Status (Nüchternblutzuckerspiegel/Haemoglobin A1c [FPG/HbA1c]) vor Beginn der Behandlung mit Pasireotid ermittelt werden. Eine Bestimmung der Blutglucose und/oder eine Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels (FPG) sollte während der ersten 2 bis 3 Behandlungsmonate jede Woche und danach entsprechend der klinischen Situation durchgeführt werden. Für die Berechnung wurde angenommen, dass in den ersten 3 Behandlungsmonaten wöchentlich, danach monatlich Glucose- und HbA1c-Werte bestimmt werden. Die Prüfung der Leberfunktion (Alkalische Phosphatase, GOT, GPT, Gamma-GT) sollte vor und insgesamt 5 Mal nach Behandlungsbeginn erfolgen. Danach sollten die Leberwerte wie klinisch angemessen kontrolliert werden. Eine Elektrokardiographie ist vor Beginn der Behandlung mit Signifor, eine Woche nach Behandlungsbeginn und danach, wenn klinisch indiziert, durchzuführen. Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie sollten während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Eine Ultraschalluntersuchung der Gallenblase vor Beginn der Therapie mit Pasireotid (Signifor[®]) und in 6-12 Monatsintervallen während der Behandlung wird empfohlen. Die Bestimmung der Hormone der Hypophyse (z.B. TSH, IGF-1) sollte vor und während der Therapie mit Pasireotid (Signifor[®]) stattfinden. Die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Untersuchungen ist auch abhängig vom Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten und kann daher von den in Tabelle 3-7 angegebenen Werten abweichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Quantitative Bestimmung von Glukose (EBM: 32057)	0,25 €
Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c) (EBM: 32094)	4,00 €
Elektrokardiographie ²	22,26 €
Quantitative Bestimmung von Kalium (EBM: 32081)	0,25 €
Quantitative Bestimmung von Magnesium (EBM: 32248)	1,40 €
Quantitative Bestimmung der Alkalischen Phosphatase (EBM: 32068)	0,25 €
Quantitative Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (EBM: 32069)	0,25 €
Quantitative Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (EBM: 32070)	0,25 €
Quantitative Bestimmung der Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) (EBM: 32071)	0,25 €
Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe (EBM: 33042)	15,60 €
Quantitative Bestimmung Thyrotropin (TSH) (EBM: 32101)	3,00 €
Quantitative Bestimmung Insulin-like growth factor I (IGF-I) (EBM: 32371)	33,70 €
Spritze	0,14 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der aktuell gültigen Fassung (EBM) und dem Orientierungspunktwert in Höhe von 3,5048 Cent je Punkt (Quelle: Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87

² Elektrokardiographie ist in der Grundpauschale enthalten. Daher wurde als Kostenangabe die endokrinologische Grundpauschale (635 Punkte) für einen Versicherten zwischen 6 und 59 Jahren herangezogen.

Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 266. Sitzung am 14. Dezember 2011 zur Weiterentwicklung der vertragsärztlichen Vergütung im Jahr 2012). Waren im EBM keine Euro-Werte angegeben, wurden zur Ermittlung der Kosten wurde die Punktwerte der jeweiligen Gebührenordnungspositionen mit dem einheitlichen Orientierungspunktwert multipliziert und auf zwei Dezimalstellen gerundet. Die Kosten für eine Spritze mit Kanüle wurden exemplarisch für die Einmalspritze Omnifix-F Solo 1ml (PZN P0569881) und die Sterican Einmalkanüle 27 G x 1/2 0,40 x 12 mm (PZN P2499682) des Herstellers B. Braun Melsungen AG basierend auf dem gemittelten Abgabepreis inklusive Mehrwertsteuer pro 100 Stück Packung dreier Anbieter (Stand 16.05.2012) unter Berücksichtigung der Zuzahlung nach § 33 SGB V berechnet.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Pasireotid (Signifor®)	Zielpopulation	Quantitative Bestimmung von Glukose (EBM: 32057)	5,25 €	1.107,75 €
		Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c) (EBM: 32094)	84,00 €	17.724,00 €
		Elektrokardiographie	44,51 €	9.391,81 €
		Quantitative Bestimmung von Kalium (EBM: 32081)	1,00 €	211,00 €
		Quantitative Bestimmung von Magnesium (EBM: 32248)	5,60 €	1.181,60 €
		Quantitative Bestimmung der Alkalischen Phosphatase (EBM: 32068)	1,50 €	316,50 €
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (EBM: 32069)	1,50 €	316,50 €
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (EBM: 32070)	1,50 €	316,50 €
		Quantitative Bestimmung der Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) (EBM: 32071)	1,50 €	316,50 €
		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe (33042)	31,19 €	6.581,66 €

		Quantitative Bestimmung Thyrotropin (TSH) (EBM: 32101)	12,00 €	2.532,00 €
		Quantitative Bestimmung Insulin-like growth factor I (IGF-I) (EBM: 32371)	134,80 €	28.442,80 €
		Spritze	102,20 €	21.564,20 €
		Gesamt:	426,55 €	90.002,83 €
Pasireotid (Signifor®)	Patienten mit erheblichen Zusatznutzen	Quantitative Bestimmung von Glukose (EBM: 32057)	5,25 €	288,75 €
		Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c) (EBM: 32094)	84,00 €	4.620,00 €
		Elektrokardiographie	44,51 €	2.448,10 €
		Quantitative Bestimmung von Kalium (EBM: 32081)	1,00 €	55,00 €
		Quantitative Bestimmung von Magnesium (EBM: 32248)	5,60 €	308,00 €
		Quantitative Bestimmung der Alkalischen Phosphatase (EBM: 32068)	1,50 €	82,50 €
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (EBM: 32069)	1,50 €	82,50 €
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (EBM: 32070)	1,50 €	82,50 €
		Quantitative Bestimmung der Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) (EBM: 32071)	1,50 €	82,50 €
		Sonographische Untersuchung des	31,19 €	1.715,60 €

		Abdomens oder dessen Organe (33042)		
		Quantitative Bestimmung Thyrotropin (TSH) (EBM: 32101)	12,00 €	660,00 €
		Quantitative Bestimmung Insulin-like growth factor I (IGF-I) (EBM: 32371)	134,80 €	7.414,00 €
		Spritze	102,20 €	5.621,00 €
		Gesamt:	426,55 €	23.460,45 €
Pasireotid (Signifor®)	Patienten mit beträchtlichen Zusatznutzen	Quantitative Bestimmung von Glukose (EBM: 32057)	5,25 €	141,75 €
		Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c) (EBM: 32094)	84,00 €	2.268,00 €
		Elektrokardiographie	44,51 €	1.201,80 €
		Quantitative Bestimmung von Kalium (EBM: 32081)	1,00 €	27,00 €
		Quantitative Bestimmung von Magnesium (EBM: 32248)	5,60 €	151,20 €
		Quantitative Bestimmung der Alkalischen Phosphatase (EBM: 32068)	1,50 €	40,50 €
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (EBM: 32069)	1,50 €	40,50 €
		Quantitative Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (EBM: 32070)	1,50 €	40,50 €
		Quantitative Bestimmung der Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) (EBM: 32071)	1,50 €	40,50 €

		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe (33042)	31,19 €	842,20 €
		Quantitative Bestimmung Thyrotropin (TSH) (EBM: 32101)	12,00 €	324,00 €
		Quantitative Bestimmung Insulin-like growth factor I (IGF-I) (EBM: 32371)	134,80 €	3.639,60 €
		Spritze	102,20 €	2.759,40 €
		Gesamt:	426,55 €	11.516,95 €

Hinweis: Die Berechnung erfolgte mit der Software Microsoft Excel®.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Pasireotid (Signifor®)	Zielpopulation	53.979,11 €	11.389.592,28 €
	Patienten mit erheblichen Zusatznutzen	53.979,11 €	2.968.851,07 €
	Patienten mit beträchtlichen Zusatznutzen	53.979,11 €	1.457.435,98 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Anmerkung: Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde von einer Behandlung mit der höchsten verfügbaren Wirkstärke (0,9 mg) ausgegangen. Erfolgt eine Dosisreduktion auf zweimal 0,3 mg pro Tag, so verringern sich die Jahrestherapiekosten für einen einzelnen Patienten, für die Zielpopulation, die Patientengruppe mit erheblichen Zusatznutzen und die Patientengruppe mit beträchtlichen Zusatznutzen auf 8.207.691,89 €, 2.139.445,75 € bzw. 1.050.273,37 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, umfasst die Zielpopulation für Pasireotid (Signifor®) erwachsene Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist. Innerhalb der Versicherungsgemeinschaft der GKV umfasst diese Population 211 Personen. Allerdings ist

anzunehmen, dass viele dieser Patienten einer bilateralen Adrenalectomie unterzogen wurden bzw. der therapeutische Effekt der Strahlentherapie nach einer Wartezeit von unter 2 Jahren eingetreten ist und diese Patientengruppen keine medikamentöse Behandlung des Hypercortisolismus mehr benötigen. Der Anteil dieser Patienten ist nicht bekannt und kann daher nicht berücksichtigt werden. Pasireotid (Signifor[®]) ist das einzige zugelassene und verfügbare Arzneimittel, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in einer prospektiven Endpunktstudie nachgewiesen wurde. Daher ist davon auszugehen, dass ein großes Interesse von Seiten der Patienten und Therapeuten besteht und dass alle Patienten, die entsprechend der Zulassung für eine Behandlung mit Pasireotid (Signifor[®]) infrage kommen, mit diesem Arzneimittel behandelt werden. Es werden allerdings nur die Patienten dauerhaft Pasireotid (Signifor[®]) erhalten, die ausreichend auf die Behandlung ansprechen. In der klinischen Studie betrug der Anteil der Patienten, die nach 6 Monaten entweder eine Normalisierung oder ein partielles Ansprechen (d.h. eine Reduktion des Cortisolspiegels um $\geq 50\%$ ohne gleichzeitige Normalisierung) erreichten für die 0,6 mg Gruppe und die 0,9 mg Gruppe 33% bzw. 39% (Colao et al., 2012). Es wird daher angenommen, dass 39% oder 82 Personen erfolgreich mit Pasireotid (Signifor[®]) behandelt werden. Der therapeutische Effekt von Pasireotid (Signifor[®]) tritt sehr schnell ein. Patienten, die in den Behandlungsmonaten 1 und 2 keine Kontrolle des Hypercortisolismus erreichen, haben entsprechend nur eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit, diese noch zu erlangen (Fachinformation Signifor[®]). Eine Weiterbehandlung mit Pasireotid (Signifor[®]) bei Nichtansprechen nach diesem Zeitraum ist daher in der Regel nicht angezeigt. Eine Kontraindikation für die Behandlung mit Pasireotid (Signifor[®]) liegt bei einer schweren Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) vor oder wenn Übersensitivität gegenüber Pasireotid oder den pharmazeutischen Hilfsstoffen besteht (Fachinformation Signifor[®]). In der zulassungsrelevanten klinischen Phase III Studie wurden keine dieser Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Daher wird davon ausgegangen, dass diese Reaktionen nur äußerst selten auftreten. In der Zulassungsstudie verblieben 71% der Patienten, die in Monat 1 oder 2 auf Pasireotid (Signifor[®]) angesprochen haben, bis zum Studienende in Behandlung (Colao et al., 2012). Damit ergibt sich eine erwartete Therapieabbruchrate von 29%. Pasireotid (Signifor[®]) wird vornehmlich im ambulanten Bereich eingesetzt. Die Verabreichung kann durch den Patienten selbst erfolgen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da erwartet wird, dass alle für die Behandlung mit Pasireotid (Signifor®) infrage kommenden Patienten aufgrund des Fehlens einer therapeutischen Alternative mit diesem Arzneimittel behandelt werden, ergeben sich aus den zu erwarteten Versorgungsanteilen keine Änderungen für die oben beschriebenen Jahrestherapiekosten. Allerdings haben die Ansprech- und Abbruchraten einen erheblichen Einfluss auf die der GKV pro Jahr entstehenden Kosten. Ausgehend davon, dass 39% der behandelten Patienten ganz oder teilweise auf Pasireotid (Signifor®) ansprechen und die Behandlung fortsetzen, sowie einer Abbruchrate von 29% innerhalb dieser Patientengruppe, ist von 58 Patienten auszugehen, die dauerhaft mit Pasireotid (Signifor®) behandelt werden. Durch sie entstehen unter Annahme einer Behandlung mit der höchsten zulässigen Dosis von 0,9 mg Pasireotid (Signifor®) zweimal täglich Jahrestherapiekosten von 3.153.778,10 €.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu den Angaben in Abschnitt 3.3 wurden der Fachinformation und der Zulassungsstudie von Pasireotid (Signifor®) sowie dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab entnommen. Die Höhe des Orientierungspunktwertes wurde dem Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 266. Sitzung am 14. Dezember 2011 zur Weiterentwicklung der vertragsärztlichen Vergütung im Jahr 2012 entnommen. Der Einheitliche Bewertungsmaßstab und der Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 wurden von der Internet-Seite der Kassenärztlichen Bundesvereinigung heruntergeladen (Zugriff am 24.04.2012). Der Apothekenverkaufspreis von Pasireotid (Signifor®) wurde von der Novartis Pharma GmbH festgelegt. Die Verkaufspreise der Spitze wurden durch Abfragen am 16.05.2012 bei drei exemplarisch ausgewählten Versandapotheken (www.apo-rot.de, www.meine-onlineapo.de, www.juvalis.de) ermittelt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Bewertungsausschuss nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 266. Sitzung am 14. Dezember 2011 zur Weiterentwicklung der vertragsärztlichen Vergütung im Jahr 2012.
2. 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.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung.: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: Stand 2. Quartal 2012, erstellt am 19.03.2012. KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin 2010.
4. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Signifor®. 2012.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 0,6 mg Pasireotid (Signifor®) als subkutane Injektion zweimal täglich. 2 Monate nach Beginn der Behandlung mit Signifor sollte bei den Patienten der klinische Nutzen beurteilt werden. Patienten mit einer signifikanten Abnahme des freien Cortisols im Urin (*Urinary Free Cortisol [UFC]*), sollten so lange mit Signifor behandelt werden, wie der Nutzen anhält. Abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung

kann eine Dosiserhöhung auf 0,9 mg in Betracht gezogen werden, solange die Dosis von 0,6 mg vom Patienten gut vertragen wird. Bei Patienten, die nach 2 Monaten Behandlung noch nicht auf Pasireotid (Signifor®) angesprochen haben, ist eine Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Zum Management von vermuteten Nebenwirkungen kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie eine vorübergehende Dosisreduktion erforderlich sein. Eine stufenweise Dosisreduktion von Pasireotid (Signifor®) um 0,3 mg zweimal täglich wird empfohlen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pasireotid (Signifor®) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Die vorliegenden Daten zur Anwendung von Pasireotid (Signifor®) bei Patienten über 65 Jahre sind begrenzt. Es liegen jedoch keine Hinweise darauf vor, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit moderat eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt zweimal täglich 0,3 mg. Die maximale empfohlene Dosis bei diesen Patienten ist 0,6 mg zweimal täglich. Pasireotid (Signifor®) darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Pasireotid (Signifor®) wird durch subkutane Injektion vom Patienten selbst angewendet. Die

Patienten müssen vom Arzt oder von medizinischem Fachpersonal in die subkutane Injektion von Pasireotid (Signifor®) eingewiesen werden. Die Verwendung derselben Injektionsstelle bei zwei aufeinanderfolgenden Injektionen wird nicht empfohlen. Stellen mit Anzeichen einer Entzündung oder Irritation sollten gemieden werden. Die bevorzugten Stellen für die subkutane Injektion sind der obere Teil der Oberschenkel und der Bauch (außer Nabel oder Taille).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glucosestoffwechsel

Bei gesunden freiwilligen Probanden und Patienten, die mit Pasireotid behandelt wurden, wurden sehr oft Veränderungen des Blutzuckerspiegels berichtet. Hyperglykämien und, weniger häufig, Hypoglykämien wurden bei Patienten, die an klinischen Studien mit Pasireotid teilnahmen, beobachtet. Das Ausmaß der Hyperglykämie schien bei Patienten im prädiabetischen Zustand oder mit manifestem Diabetes mellitus stärker ausgeprägt zu sein. In der pivotalen Studie erhöhten sich die HbA_{1c}-Werte signifikant, stabilisierten sich, kehrten aber nicht auf den ursprünglichen Wert zurück. Mehr Studienabbrüche und eine höhere Rate an schweren unerwünschten Ereignissen wegen einer Hyperglykämie wurden bei Patienten, die mit einer Dosis von 0,9 mg zweimal täglich behandelt wurden, berichtet. Die Entwicklung einer Hyperglykämie scheint mit der abnehmenden Sekretion von Insulin (besonders unmittelbar nach Dosis) und von Inkretinhormonen (d. h. glucagon-like peptide-1 [GLP-1] und glucose-dependent insulintropic polypeptide [GIP]) zusammenzuhängen. Der glykämische Status (Nüchternblutzuckerspiegel/Haemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) sollte vor Beginn der Behandlung mit Pasireotid (Signifor®) ermittelt werden. Die Überwachung von FPG/HbA_{1c} sollte während der Behandlung entsprechend anerkannter Richtlinien durchgeführt werden. Eine Selbstmessung der Blutglucose und/oder eine Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels (FPG) sollte während der ersten 2 bis 3 Behandlungsmonate jede Woche und danach entsprechend der klinischen Situation durchgeführt werden. Zusätzlich

sollte FPG noch 4 Wochen lang und HbA_{1c} noch 3 Monate lang nach der Behandlung überwacht werden. Wenn bei einem mit Pasireotid (Signifor®) behandelten Patienten eine Hyperglykämie auftritt, wird die Einleitung oder Anpassung einer antidiabetischen Therapie entsprechend der anerkannten Therapieempfehlungen zur Behandlung einer Hyperglykämie empfohlen. Persistiert eine unkontrollierte Hyperglykämie trotz angemessener Behandlung, muss die angewendete Dosis Pasireotid (Signifor®) reduziert oder die Behandlung mit Signifor beendet werden. Morbus Cushing-Patienten mit schlechter Blutzuckereinstellung (definiert durch HbA_{1c}-Werte >8% bei antidiabetischer Behandlung) haben möglicherweise ein höheres Risiko, eine schwere Hyperglykämie und damit verbundene Komplikationen zu entwickeln. Bei Patienten mit schlecht kontrollierten Blutzuckerwerten sollte das Management und die Überwachung des Diabetes vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Pasireotid intensiviert werden.

Leberfunktionstests

Leichte, vorübergehende Erhöhungen der Aminotransferasen werden häufig bei Patienten unter Pasireotid (Signifor®) beobachtet. Seltene Fälle einer gleichzeitigen Erhöhung der ALAT (Alaninaminotransferase) auf Werte größer als das 3-Fache des oberen Normbereichs (ULN) und von Bilirubin auf größer 2 x ULN wurden ebenfalls beobachtet. Eine Überwachung der Leberfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Pasireotid (Signifor®) und nach einer, zwei, vier, acht und zwölf Wochen Behandlung empfohlen. Danach sollten die Leberwerte wie klinisch angemessen kontrolliert werden. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasewerte entwickeln, sollte ein zweiter Leberfunktionstest durchgeführt werden, um den Befund zu bestätigen. Wenn der Befund bestätigt wird, sollte der Patient mit häufigen Leberfunktionstests überwacht werden, bis die Werte wieder auf die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind. Die Behandlung mit Pasireotid ist zu beenden, wenn der Patient eine Gelbsucht oder andere Anzeichen für eine klinisch signifikante Leberfunktionsstörung entwickelt, im Falle einer dauerhaft erhöhten ASAT (Aspartataminotransferase) oder ALAT auf 5 x ULN oder größer oder wenn eine ALAT- oder ASAT-Erhöhung auf größer 3 x ULN gleichzeitig mit einer Bilirubinerhöhung auf größer 2 x ULN einhergeht. Nach Beendigung der Behandlung mit Pasireotid (Signifor®) sollten die Patienten bis zur Wiederherstellung überwacht werden. Die Behandlung sollte nicht erneut aufgenommen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Pasireotid wurde über Bradykardie berichtet. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten wird empfohlen, die an einer Herzkrankheit leiden und/oder Risikofaktoren für Bradykardie haben, wie z. B. in der Anamnese klinisch relevante Bradykardie oder akuter Myokardinfarkt, hochgradiger Herzblock, kongestive Herzstauungsinsuffizienz (NYHA Klasse III oder IV), instabile Angina pectoris, anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern. Es kann notwendig sein, die Dosierung bestimmter Arzneimittel anzupassen, z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker oder Arzneimittel, die den Elektrolythaushalt kontrollieren.

In zwei Studien mit gesunden Freiwilligen verlängerte Pasireotid das QT-Intervall im EKG. Die klinische Bedeutung dieser Verlängerung ist nicht bekannt.

In klinischen Studien mit Morbus Cushing-Patienten beobachtete man bei zwei von 201 Patienten QTcF-Werte von >500 ms. Es handelte sich um sporadische, einmalige Episoden ohne klinische Konsequenzen. Torsade-de-Pointes-Episoden wurden weder in diesen Studien noch in klinischen Studien mit anderen Patientenpopulationen beobachtet.

Pasireotid (Signifor[®]) ist bei Patienten, bei denen ein signifikantes Risiko für eine QT-Verlängerung besteht, mit Vorsicht und bei sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden, z. B. bei Patienten:

- mit kongenitalem QT-Verlängerungssyndrom;
- mit unkontrollierter oder signifikanter Herzkrankheit, einschließlich frischer Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris oder klinisch bedeutsame Bradykardie;
- die Antiarrhythmika oder andere Substanzen einnehmen, die bekanntermaßen zu einer QT-Verlängerung führen;
- mit Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie.

Eine Überwachung im Hinblick auf eine Auswirkung auf das QTc-Intervall ist ratsam. Eine Elektrokardiographie ist vor Beginn der Behandlung mit Signifor, eine Woche nach Behandlungsbeginn und danach, wenn klinisch indiziert, durchzuführen. Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie müssen vor Behandlung mit Signifor behoben werden und sollten während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Hypocortisolismus

Die Behandlung mit Signifor führt zu einer raschen Unterdrückung der ACTH- (adrenokortikotropes Hormon) Sekretion bei Patienten mit Morbus Cushing. Eine rasche, vollständige oder fast vollständige Unterdrückung von ACTH kann zu einer Abnahme der Konzentration des zirkulierenden Cortisols und potenziell zu einem vorübergehenden Hypocortisolismus/Hypoadrenalismus führen. Es ist daher erforderlich, die Patienten auf Anzeichen und Symptome, die mit einem Hypokortisolismus einhergehen (z. B. Schwäche, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Hyperkalämie, Hyponatriämie, Hypoglykämie), hinzuweisen und entsprechend zu überwachen. Im Falle eines

nachgewiesenen Hypokortisolismus kann eine vorübergehende Ersatztherapie mit einem exogenen Steroid (Glukocortikoid) und/oder eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Pasireotid (Signifor®)-Therapie erforderlich sein.

Gallenblase und damit in Beziehung stehende Ereignisse

Cholelithiasis ist eine bekannte, mit der langfristigen Anwendung von Somatostatin-Analoga verbundene Nebenwirkung und wurde häufig in klinischen Studien mit Pasireotid (Signifor®) berichtet. Es wird daher zu einer Ultraschalluntersuchung der Gallenblase vor der Signifor-Behandlung und während der Behandlung in Abständen von 6 bis 12 Monaten geraten. Gallensteine bei mit Pasireotid (Signifor®) behandelten Patienten sind weitgehend asymptomatisch. Symptomatische Steine sind entsprechend der üblichen klinischen Praxis zu behandeln.

Hypophysenhormone

Da die pharmakologische Wirkung von Pasireotid diejenige von Somatostatin imitiert, kann die Hemmung weiterer Hypophysenhormone außer ACTH nicht ausgeschlossen werden. Eine Überwachung der Hypophysenfunktion (z. B. TSH/freies T₄, GH/IGF-1) vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Signifor ist daher in Erwägung zu ziehen, wenn klinisch angemessen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Zu erwartende pharmakokinetische Interaktionen aufgrund der Wirkungen von Pasireotid

In vitro wurde gezeigt, dass Pasireotid ein Substrat von P-gp ist. Es besteht die Möglichkeit, dass starke P-gp-Inhibitoren wie z. B. Ketokonazol, Ciclosporin, Verapamil, Clarithromycin die Konzentration von Pasireotid erhöhen. Die klinischen Auswirkungen dieses möglichen

Effekts sind aber nicht bekannt.

Zu erwartende pharmakokinetische Interaktionen mit Auswirkungen auf andere Arzneimittel

Pasireotid könnte die relative Bioverfügbarkeit von Ciclosporin verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Pasireotid (Signifor®) und Ciclosporin kann eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis erforderlich sein, um therapeutische Spiegel aufrechtzuerhalten.

Zu erwartende pharmakodynamische Interaktionen

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Pasireotid sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid), Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), bestimmte Antibiotika (Erythromycin intravenös, Pentamidin zur Injektion, Clarithromycin, Moxifloxacin), bestimmte Psychopharmaka (z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Tiaprid, Amisulprid, Sertindol, Methadon), bestimmte Antihistamine (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin), Arzneimittel gegen Malaria (z. B. Chloroquin, Halofantrin, Lumefantrin), bestimmte Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (Ketoconazol, außer in Shampoos).

Arzneimittel, die Bradykardien auslösen können

Eine klinische Überwachung der Herzfrequenz, vor allem zu Behandlungsbeginn, wird bei Patienten empfohlen, die Pasireotid zusammen mit Arzneimitteln erhalten, die Bradykardien auslösen können, wie Beta-Blocker (z. B. Metoprolol, Carteolol, Propranolol, Sotalol), Anticholinergika (z. B. Ipratropiumbromid, Oxybutynin), bestimmte Calciumkanalblocker (z. B. Verapamil, Diltiazem, Bepridil), bestimmte Antiarrhythmika.

Insulin und Arzneimittel gegen Diabetes

Eine Dosisanpassung (Verringerung oder Erhöhung) von Insulin oder Arzneimitteln gegen Diabetes (z. B. Metformin, Liraglutid, Vildagliptin, Nateglinid) könnte erforderlich sein, wenn diese gleichzeitig mit Pasireotid gegeben werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Daten mit der Anwendung von Pasireotid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Pasireotid (Signifor®) sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pasireotid in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten zeigten bei Ratten, dass Pasireotid in die Milch übergeht. Das Stillen soll während der Behandlung mit Signifor unterbrochen werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Pasireotid eine Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen hat. Studien mit Ratten haben Auswirkungen auf weibliche Reproduktionsparameter gezeigt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Signifor hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie fahren oder Maschinen bedienen, falls während der Behandlung mit Signifor Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Pasireotid (Signifor®) Injektionslösung muss frei von sichtbaren Partikeln, klar und farblos sein. Pasireotid (Signifor®) nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar ist oder

Partikel enthält.

Informationen zur Anwendung am Ende der Gebrauchsinformation unter „Wie Signifor zu injizieren ist“ angeführt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Eine besondere Qualifikation des medizinischen Personals ist nicht erforderlich. In der Regel werden Morbus Cushing Patienten jedoch durch endokrinologisch erfahrene Ärzte und Ärztinnen behandelt. Es wird erwartet, dass diese auch die Therapie mit Pasireotid (Signifor[®]) durchführen werden. Eine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ist nicht erforderlich.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Signifor[®] entnommen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Quelle: Novartis Pharma GmbH Fachinformation Signifor[®]. 2012.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Novartis wird über das “European Registry on Cushing’s Syndrom” (ERCUSYN) bis 2015 einen Bericht zur Sicherheit und Wirksamkeit von Pasireotid s.c. bei Patienten mit Morbus Cushing erstellen.

Quelle: Genehmigte Version des RMP Kapitel 4 und Kapitel 5.2

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zwei Monate nach Beginn der Behandlung mit Pasireotid (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. Abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung kann eine Dosiserhöhung auf 0,9 mg in Betracht gezogen werden, solange die Dosis von 0,6 mg vom Patienten gut vertragen wird. Bei Patienten, die nach 2 Monaten Behandlung noch nicht auf Pasireotid (Signifor[®]) angesprochen haben, ist eine Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Eine regelmäßige Verlaufskontrolle entsprechend der Fachinformation ist erforderlich. Zum Management von vermuteten Nebenwirkungen kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie eine vorübergehende Dosisreduktion erforderlich sein. Eine stufenweise Dosisreduktion von Pasireotid (Signifor®) um 0,3 mg zweimal täglich wird empfohlen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben beruhen auf der zugelassenen Fachinformation sowie dem genehmigten Risk-Management Plan.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Signifor®. 2012.
2. Eisinger J, Sarp S, McIsaac RL, Chaturvedi A, Sablinska K, Trovato A, Vancutsem P, Hu M. Pasireotide SOM230 Safety Risk Management Plan. Novartis Europharm Ltd. 2012.