

IQWiG-Berichte – Nr. 142

**Pasireotid –**

**Bewertung gemäß § 35a Abs. 1  
Satz 10 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G12-01  
Version: 1.0  
Stand: 04.09.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Pasireotid – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

21.06.2012

**Interne Auftragsnummer:**

G12-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- PD Dr. Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Kirsten H. Herrmann
- Andreas Gerber-Grote
- Tatjana Janzen
- Siw Waffenschmidt
- Natalia Wolfram
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Pasireotid, Hypophysäre ACTH Hypersekretion, Medizinische Versorgungskosten

**Keywords:** Pasireotide, Pituitary ACTH Hypersecretion, Health Care Costs

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Kosten der Therapie</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>3</b>
2.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	3
2.2.2 Prävalenz und Inzidenz.....	3
<b>2.3 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>6</b>
2.3.1 Behandlungsdauer .....	6
2.3.2 Verbrauch .....	6
2.3.3 Kosten.....	6
2.3.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	6
2.3.5 Jahrestherapiekosten.....	6
2.3.6 Versorgungsanteile .....	7
<b>2.4 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>7</b>
<b>3 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>8</b>
<b>3.2 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>8</b>
<b>3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Literatur</b> .....	<b>9</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)</b> .....	<b>10</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Pasireotid.....	7
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	8
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Wirkstoffs Pasireotid gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V beauftragt.

Bei Pasireotid handelt es sich um ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen ist (sogenanntes Orphan Drug). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden, solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eine Höhe von 50 Millionen € innerhalb von 12 Kalendermonaten nicht übersteigt.

Vor diesem Hintergrund beauftragte der G-BA das IQWiG, das Dossier allein im Hinblick auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu

- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu
- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.06.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Bewertung zur Anhörung stellt. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 3 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 und 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Fragestellung
Abschnitte 2.2 bis 2.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen <sup>1</sup> ) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die GKV)
Abschnitt 2.4	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
<b>Kapitel 3 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 3.1 bis 3.3	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV sowie zu den Kosten der Therapie für die GKV
pU: pharmazeutischer Unternehmer, SGB: Sozialgesetzbuch, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, <sup>1</sup> An dieser Stelle wird nur die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bewertet; der therapeutische Zusatznutzen ist nicht Gegenstand des Auftrags und wird somit nicht bewertet.	

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.



## **2 Kosten der Therapie**

### **2.1 Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung von Pasireotid bei erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist [2].

### **2.2 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

#### **2.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Dossier enthält einen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel Pasireotid eingesetzt werden soll. Dabei werden auch Ursachen und natürlicher Verlauf der Erkrankung beschrieben. Die Beschreibung der Erkrankung erscheint vollständig. Die vom pU beschriebene Zielpopulation ist laut Fach- und Gebrauchsinformation eine erwachsene Patientenpopulation mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist.

Damit entspricht die Zielpopulation der Patientengruppe, für die die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt. Es wird davon ausgegangen, dass hier mit Operation die chirurgische Entfernung des Hypophysenadenoms bzw. sogar -vorderlappenadenoms gemeint ist.

#### **2.2.2 Prävalenz und Inzidenz**

##### **Zielpopulation**

Der pU macht Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Morbus Cushing basierend auf 2 Quellen. Die Prävalenz wird vom pU mit 4 Fällen pro 100 000 Einwohner angegeben [3].

Die Inzidenz wird mit 1,2 bis 1,7 Fällen pro Million Einwohner und Jahr angegeben. Der pU zieht dazu eine Studie heran, die auf Daten aus einem dänischen Register basiert [4]. In dieser Studie, die 1995 abgeschlossen wurde, wurden Daten von Patienten mit Cushing-Syndrom über 10 Jahre erhoben.

Die Verbreitung der Erkrankung wird weiterhin anhand von Diagnosedaten (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer) deutscher Krankenhäuser dargestellt. Der pU zeigt auf, dass zwischen 2000 und 2010 durchschnittlich 289 Patienten

(Fälle) pro Jahr im Krankenhaus behandelt werden [5]. Dabei liegt ein oberer Wert im Jahr 2000 bei 369 Krankenhausbehandlungen; der niedrigste Wert wird mit 221 Krankenhausbehandlungen für das Jahr 2006 angegeben. Die Tendenz ist leicht rückläufig und unterliegt leichten Schwankungen. Der pU gibt an, dass einige Patienten möglicherweise nicht jährlich im Krankenhaus behandelt wurden, andere hingegen mehrmals im Jahr.

Zur Prävalenz wird eine aktuelle Quelle aus dem Jahr 2011 angegeben [3], wobei nicht präzisiert wird, welche Art der Prävalenz (z. B. Stichtag, Zeitraum) herangezogen wird. Die Repräsentativität ist eingeschränkt, da es sich um Daten aus vergleichbaren europäischen Ländern handelt, aber nicht ausschließlich aus Deutschland. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels bezieht sich jedoch ausschließlich auf eine erwachsene Population. Die Unsicherheit der Daten zu Prävalenz und Inzidenz wird vom pU nicht adressiert. Der pU gibt zur Inzidenz Daten aus einem vergleichbaren europäischen Land (Dänemark) an [4]. Aus diesem Grund ist die Repräsentativität für Deutschland zu diskutieren. Außerdem wurden die Daten bis 1995 erhoben, sind also schon mehr als 15 Jahre alt. Die Inzidenz wird für Personen aller Altersgruppen berichtet, wenngleich eine tabellarische Übersicht die Verteilung zwischen Erwachsenen und Kindern darstellt. Die Daten zur Verteilung der Erkrankung auf Kinder und Erwachsene werden aber im Weiteren nicht als Grundlage für die Berechnungen der Zielpopulation herangezogen, die laut Fach- und Gebrauchsinformation nur Erwachsene umfasst.

Die vom pU angegebenen Daten wurden mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche, Suche nach systematischen Übersichten sowie „related citations“-Funktion in PubMed) und einer Leitlinienrecherche überprüft. Dabei wurden keine belastbaren Daten identifiziert. In dieser eigenen Recherche wurden weder zu Prävalenz noch zu Inzidenz aussagekräftige Daten gefunden.

### **Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz**

Der pU geht für die nächsten 5 Jahre von einer stabilen Inzidenz und Prävalenz aus. Diese Annahme spiegelt sich in den oben genannten Diagnosedaten deutscher Krankenhäuser wider [5]. Diese Einschätzung ist plausibel.

### **GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Die Zielpopulation berechnet der pU anhand eines Modells, dem ein Therapiealgorithmus zugrunde gelegt wird. Als Grundlage dienen Daten zu Prävalenz [3], Inzidenz [4], Rezidiven und Behandlungsstrategien [6]. Der pU berechnet die Zielpopulation ausgehend von einer Bevölkerung von 81 802 257 Einwohnern [7] mit einem Anteil von 83,52 % Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung [7] und einem Anteil von 85,59 % der Bevölkerung, der in der GKV versichert ist [8]. Basierend auf einer Prävalenz von 4 Fällen pro 100 000 Einwohner berechnet der pU, dass 2339 Personen von Morbus Cushing betroffen sind. Basierend auf einer Inzidenz von 1,45 Fällen pro 1 000 000 Einwohner würden nach Angaben des pU jedes Jahr 85 Neuerkrankungen dazukommen. Rezidive werden mit 44 Personen pro Jahr angegeben.

Aus 2 Gründen ist das Vorgehen des pU bei der Bestimmung der Zielpopulation problematisch. Zum einen beruft sich der pU auf Daten zur Prävalenz und Inzidenz für die gesamte Bevölkerung. Das heißt, diese Angaben beziehen sich auf Populationen, die auch Kinder einschließen. Der pU schränkt aber die Population, auf die er diese Daten anwendet, auf die Anzahl der Erwachsenen in Deutschland an. Auch wenn der Morbus Cushing zum größten Teil in der Erwachsenenbevölkerung auftritt, beziehen sich die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz, die der pU heranzieht, zunächst auf die gesamte Bevölkerung. Tatsächlich kann eine Annahme zur Verteilung der Kinder und Erwachsenen beim Morbus Cushing nur aus einer vom pU zitierten Studie [4] abgeleitet werden. In dieser Studie beträgt der prozentuale Anteil der Kinder etwa 8 % und damit der Erwachsenenanteil der Inzidenz pro Jahr 92 %. Der pU setzt fälschlicherweise nur den Anteil der Erwachsenen an der Bevölkerung (83,52 %) als Grundlage für die Ermittlung der Zielpopulation an.

Zur Berechnung der Inzidenz wird abweichend zum pU nicht der Mittelwert von 1,45 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr geschätzt (85 gesetzlich krankenversicherte Erwachsene), sondern die angegebene Spanne für die Inzidenz von 1,2 bis 1,7 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr (98 bis 139 gesetzlich krankenversicherte Personen) herangezogen [4].

Zum anderen bezieht sich der pU auf ein Modell, das auf Grundlage vieler Annahmen erstellt wurde, denen eine Übersichtsarbeit zugrunde liegt [6]. Eine Unsicherheit in dem vom pU dargestellten Modell liegt darin begründet, dass in dem angegebenen Modell keine Zeitspanne für den Therapiealgorithmus angegeben wird. Patienten durchlaufen in diesem Modell in 3 Gruppen (Prävalenz, Inzidenz und Rezidiv) unterschiedliche Stadien der Therapie. Patienten können z. B. keine oder bis zu 2 Operationen erhalten, befinden sich in den Krankheitsstadien Remission, Persistenz, versterben oder bekommen Strahlentherapie. Üblicherweise wird die Inzidenz für ein Jahr angegeben. Es ist aber unklar, inwieweit die Patienten alle angegebenen Stadien in einem Jahr durchlaufen. Der pU macht hierzu keine detaillierten Angaben.

Exemplarisch sei auf die Unsicherheit hingewiesen, die sich aufgrund unterschiedlicher Angaben zur Remission nach OP in der Literatur finden. In eigenen Recherchen wurden z. B. untere und obere Werte für die Remission mit 64 % bis 93 % [9] und 69 % bis 94 % [10] gefunden, während der pU an dieser Stelle 80 % zugrunde legt, wobei in der genannten Datenquelle 75 % bis 80 % [6] angegeben werden. Für eine zweite Operation wird im Modell die Remission mit 60 % berechnet; in der vom pU zitierten Übersichtsarbeit wird eine Spanne von 50 % bis 70 % angegeben.

Berücksichtigt man für die Berechnung der Zielpopulation einen Anteil von 92 % für die Erwachsenenpopulation unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Punkte, ergeben sich 240 bis 244 Patienten in der Zielpopulation (statt der vom pU genannten Anzahl von 211). In einem weiteren Schritt werden die Annahmen, die der pU in das Modell für die Remission nach der ersten und auch zweiten OP einfließen lässt, auf Basis des höchsten bzw. niedrigsten Werts variiert. Für die Remission werden nach der ersten und zweiten Operation der obere Wert (Remission erste OP 94 %; zweite OP 60 %) und untere Wert (Remission erste OP

64 %; zweite OP 50 %) eingegeben. Daraus ergibt sich bei einer Inzidenz von 1,2 bis 1,7 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr eine Spanne von 159 bis 163 Personen in der Zielpopulation für eine hohe Remissionsrate. Für die niedrige Remissionsrate ergibt sich eine Spanne von 351 bis 357 Personen in der Zielpopulation. Die geschätzte Anzahl der Zielpopulation liegt mit der höheren Spanne deutlich über der vom pU angegebenen Anzahl (211).

### **2.3 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **2.3.1 Behandlungsdauer**

Die vom pU gemachten Angaben zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation [2].

#### **2.3.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pasireotid sind entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation [2] korrekt dargestellt.

#### **2.3.3 Kosten**

Die Kosten werden entsprechend der Apothekenabgabepreise nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße angegeben. Die Angaben sind korrekt.

#### **2.3.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen**

Die Kosten für zusätzliche Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel werden plausibel und ausführlich dargestellt.

#### **2.3.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel werden transparent dargestellt. Die Bewertung weicht von den Angaben des pU insofern ab, als die Anzahl der Zielpopulation höher eingeschätzt wird. Des Weiteren werden keine Leistungen für Spritzen berechnet, wie vom pU vorgenommen, da diese nicht den direkten Arzneimittelkosten zuzuordnen sind. Daraus ergibt sich folgende Abweichung: Die Jahrestherapiekosten werden vom pU für eine Zielpopulation von 211 Patienten mit 11 389 592 € angegeben. Die Jahrestherapiekosten für eine Zielpopulation von ca. 159 bis 357 Patienten werden demgegenüber mit 8 566 431 € bis 19 234 062 € berechnet.

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Pasireotid

Wirkstoffgruppe	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro laut pU	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro laut pU (211 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro laut Institut	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro laut Institut (159 bis 357 Patienten)
Pasireotid	Zielpopulation	53 979,11	11 389 592,28	53 876,93	8 566 431,34 bis 19 234 062,82
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Des Weiteren nimmt der pU eine Einteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit erheblichem und beträchtlichem Ausmaß des Zusatznutzens vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung, sodass die vom pU vorgetragenen Zahlen nicht bewertet werden.

Die Jahrestherapiekosten für die GKV-Zielpopulation sind als Obergrenze anzusehen, da sie deutlich geringer ausfallen können. Dies wäre möglich, wenn Patienten nach 2 Monaten nicht auf Pasireotid ansprechen; für diese Patienten sieht der pU vor, es abzusetzen. Weiterhin kann eine Erniedrigung der Dosis auf Basis von regelmäßigen Verlaufskontrollen festgelegt werden.

### 2.3.6 Versorgungsanteile

Der pU vermutet, dass die Zielpopulation geringer sein könnte als von ihm angegeben. Es werden Patientengruppen aufgeführt, die die Arzneimitteltherapie möglicherweise absetzen werden, jetzt aber in die Berechnung eingegangen sind (z. B. Effekte der Strahlentherapie nach einer Wartezeit von 2 Jahren, nach einer bilateralen Adrenalektomie). Weiterhin müssen Patienten abgezogen werden, die nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen. Diese Annahmen sind jedoch sehr spekulativ und können eine Über- oder Unterschätzung darstellen.

## 2.4 Konsequenzen für die Bewertung

Aus den Kritikpunkten ergeben sich folgende Konsequenzen: Der pU adressiert Unsicherheit in den Daten zu Prävalenz und Inzidenz sowie zur Frage, bei wie vielen Betroffenen der operative Eingriff scheitert, nicht ausreichend. Die Zielpopulation wird abweichend zum pU höher eingeschätzt; die Angaben des pU liegen aber in der Spanne der Zielpopulation, die sich unter Berücksichtigung der Unsicherheit ergibt. Daraus resultiert eine Spannweite von 8 566 431 € bis 19 234 062 € gegenüber dem vom pU angesetzten Wert von 11 389 592 €

### 3 Zusammenfassung der Dossierbewertung

#### 3.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pasireotid ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist.

#### 3.2 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angaben pU)	Kommentar des Instituts
Pasireotid	Erwachsene Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist.	211	Die Zielpopulation wird entsprechend der oben genannten Spanne für die Inzidenz und der Spanne für die Remission nach erster und zweiter OP mit 159-357 geschätzt. Die Abweichung entsteht durch den Unterschied des zugrunde gelegten prozentualen Anteils der Erwachsenen in zur Berechnung der Zielpopulation.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten GKV in Euro (Angaben pU)	Kommentar des Instituts
Pasireotid	Erwachsene Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist.	11 389 592,28	Aufgrund der vorangegangenen Kommentare belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 8 566 431,34 bis 19 234 062,82 € Die Abweichungen entstehen durch die Unterschiede der Anzahl der zugrunde gelegten Zielpopulation, der Spanne der Inzidenz und der Spanne für die Remission nach erster und zweiter OP.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.01.2012 [Zugriff: 27.04.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO\\_2012-01-19.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf).
2. Novartis Pharma. Signifor Injektionslösung: Fachinformation [online]. 04.2012 [Zugriff: 24.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Orphanet. Prevalence of rare diseases: bibliographic data; listed in alphabetical order of disease or group of diseases [online]. 05.2012 [Zugriff: 30.06.2012]. (Orphanet Report Series; Band 1/2012). URL: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).
4. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(1): 117-123.
5. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer); Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer [online]. 2012 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=88909509&nummer=545&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=79916785](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=88909509&nummer=545&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=79916785).
6. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. Nat Rev Endocrinol 2011; 7(5): 279-289.
7. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2010 für die Bundesrepublik Deutschland mit "internationalen Übersichten". Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2010. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2010.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2010.pdf?__blob=publicationFile).
8. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. 2012 [Zugriff: 29.03.2012]. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=78976874&nummer=249&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=11410686](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=78976874&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=11410686).
9. Bademci G. Pitfalls in the management of Cushing's disease. J Clin Neurosci 2007; 14(5): 401-408.
10. Liubinas SV, Del Porto L, Kaye AH. Management of recurrent Cushing's disease. J Clin Neurosci 2011; 18(1): 7-12.

## **Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Breidert, Matthias	nein	ja/nein	ja/nein	nein/nein	ja	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?