

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pasireotid (Signifor[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.12.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ausmaß der Zusatznutzens von Pasireotid.	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AcroQoL	Acromegaly Quality of Life Questionnaire
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CI	Konfidenzintervall
GH	Growth Hormone (deutsch: Wachstumshormon)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hsst	Human somatostatin receptor
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 (deutsch: insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1)
n.s.	Nicht signifikant
OR	Odds Ratio
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Akromegalie wird verursacht durch die chronische Hypersekretion von Wachstumshormon (GH) und die daraus resultierende Überproduktion des insulinähnlichen Wachstumsfaktors-1 (IGF-1). Bis auf wenige Ausnahmen liegt der Erkrankung ein GH-produzierendes Hypophysen-Adenom zugrunde.

Das Hormon Somatostatin unterdrückt die GH-Sekretion. Somatostatin wirkt über die Bindung an Somatostatin-Rezeptoren, von denen fünf Subtypen bekannt sind (hsst1, 2, 3, 4, 5). Bei GH-sekretierenden Tumoren sind hsst2 und hsst5 vorherrschend, eine Untergruppe exprimiert hsst1. Wegen der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin wurden die Analoga Octreotid und Lanreotid entwickelt. Sie haben eine hohe Affinität gegenüber hsst2, aber nur eine moderate oder keine Wirkung auf die anderen Subtypen. Pasireotid hat ein breiteres Bindungsprofil und wirkt an hsst1, hsst2, hsst3 und hsst5. Verglichen mit Octreotid ist bei ähnlicher Affinität gegenüber hsst2 die Wirkung auf hsst1 und hsst5 30- bis 40-fach stärker und auf hsst3 5-fach stärker.

Für die Therapie werden auch Dopamin-Agonisten und Pegvisomant eingesetzt. Die Dopamin-Agonisten wirken über Dopamin-D2-Rezeptoren. Pegvisomant unterdrückt als GH-Rezeptor-Antagonist die Bildung von IGF-1. Die Dopamin-Rezeptor-Agonisten und

Pegvisomant besitzen damit grundsätzlich andere Wirkmechanismen als Pasireotid. Im Gegensatz zu Pegvisomant bewirkt Pasireotid auch eine Reduktion der GH-Werte und des Tumorvolumens.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Signifor [®] ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogen unzureichend kontrolliert sind.	19.11.2014	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

Anmerkung: Pasireotid (Signifor[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet <u>Anmerkung:</u> Die nicht retardierte Form des Wirkstoffs Pasireotid ist seit 24.04.2012 als Arzneimittel mit den Handelsnamen „Signifor® 0,3 mg Injektionslösung“, „Signifor® 0,6 mg Injektionslösung“ und „Signifor® 0,9 mg Injektionslösung“ für das Anwendungsgebiet Morbus Cushing zugelassen („Signifor ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist.“).	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung beruht auf den randomisierten kontrollierten Studien C2402 und C2305. Die Studie C2402 schloss Patienten ein, deren Erkrankung mit Octreotid oder Lanreotid unzureichend kontrolliert war. Die Studie untersuchte Pasireotid 40 mg und 60 mg alle 28 Tage im Vergleich zur Weiterbehandlung mit dem bisherigen Somatostatin-Analogon. In der Studie C2305 wurde Pasireotid mit Octreotid in medikamentös naiven Patienten verglichen. Es sind insbesondere die Ergebnisse jener Patienten dieser Studie relevant, die wegen eines unzureichenden Ansprechens von Octreotid zu Pasireotid wechselten.

In Studie C2402 führten Pasireotid 40 mg und 60 mg zur Senkung des GH-Werts unter 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung („biochemische Kontrolle“) bei 15,4% bzw. 20% der Patienten gegenüber 0% in der Kontrollgruppe ($p = 0,0006$ bzw. $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten mit einer IGF-1-Normalisierung war mit 26% bzw. 25% für Pasireotid 40 mg und 60 mg gegenüber 0% in der Kontrollgruppe signifikant größer ($p < 0,0001$). Auch der Anteil der Patienten mit einem GH-Wert $< 2,5$ µg/l war für Pasireotid höher: 35% bzw. 43% für Pasireotid 40 mg und 60 mg gegenüber 13% für die Kontrolle ($p = 0,0024$ bzw. $p < 0,0001$). Die Ergebnisse zur biochemischen Kontrolle der Extensionsphase (Pasireotid 40 mg: 22,5%; Pasireotid 60 mg: 41,7%) bestätigen die Dauerhaftigkeit des Behandlungseffekts. Der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion des Tumolvolumens ($> 25\%$) betrug 18,5% für Pasireotid 40 mg, 10,8% für Pasireotid 60 mg und nur 1,5% für die Kontrolle ($p = 0,0007$ bzw. $p = 0,0245$). Pasireotid bewirkte eine Verbesserung der Lebensqualität: Für Pasireotid 40 mg war diese für die AcroQoL-Subskala „Physical“ signifikant. Für Pasireotid 60 mg war die Verbesserung der Subskalen „Physical“, „Psychological - Appearance“ und des Gesamtscores signifikant. Für die Kontrollgruppe und zwischen den Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie C2305 betrug der Anteil der Patienten mit einem GH-Wert unter 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung 31,3% im Pasireotid-Arm gegenüber 19,2% im Octreotid-Arm ($p = 0,007$). Das Tumolvolumen, die Symptome und die Lebensqualität besserten sich in beiden Gruppen. Nach dem Crossover waren 17,3% der Pasireotid-Patienten biochemisch kontrolliert gegenüber 0% der Octreotid-Patienten. Ebenfalls größer waren die prozentuale Tumolvolumenreduktion (24,7% gegenüber 17,9%) und die Symptomverbesserung.

Bei den meisten Patienten der Studie C2402 traten unerwünschte Ereignisse auf (Pasireotid 40 mg: 92,1%; Pasireotid 60 mg: 85,5%; Kontrolle: 74,2%). Unerwünschte Ereignisse des Grads 3/4 traten unter Pasireotid (17,5% bzw. 19,4% unter Pasireotid 40 mg und 60 mg) häufiger auf als in der Kontrollgruppe (7,6%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Pasireotid 40 mg: 9,5%; Pasireotid 60 mg: 3,2%; Kontrolle: 4,5%) und Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (Pasireotid 40 mg: 4,8%; Pasireotid 60 mg: 6,5%; Kontrolle: 0%) waren insgesamt selten und traten unter Pasireotid häufiger auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Pasireotid 40 mg und 60 mg waren Hyperglykämie (33,3% und 30,6%), Diabetes mellitus (20,6% und 25,8%) und Diarrhö (15,9% und 19,4%). In der Kontrollgruppe waren es Hyperglykämie und Gallensteine (je 13,6%) sowie Diabetes mellitus (7,6%). Mit Ausnahme des höheren Hyperglykämie-Risikos ist das Sicherheitsprofil von Pasireotid damit mit dem der anderen Somatostatin-Analoga vergleichbar.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Akromegalie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das klinische Erscheinungsbild der Akromegalie resultiert aus den peripheren hormonellen Wirkungen von GH und IGF-1 sowie dem lokalen Masseneffekt des Tumors. Die Sterblichkeitsrate von Patienten mit Akromegalie ist rund doppelt so hoch wie die der Normalbevölkerung und die Lebenserwartung ist im Mittel um zehn Jahre reduziert. Durch die Absenkung des GH-Werts unter 2,5 µg/l und die Normalisierung des IGF-1-Werts kann die Sterblichkeit der Akromegalie-Patienten normalisiert werden. Diese biochemische Kontrolle ist daher oberstes Therapieziel bei der Behandlung der Akromegalie. Mit den bisherigen Therapieoptionen erreicht rund ein Drittel der Patienten keine biochemische Kontrolle und benötigt dringend neue Therapien. Durch das Wachstum des Tumors können an der Hypophyse und in benachbarten Strukturen wie der Kreuzung der Sehnerven, der Kranial-Nerven und der inneren Karotis-Arterie schwerwiegende Schäden auftreten. Die Reduktion des Tumolvolumens ist daher ein weiteres wichtiges Therapieziel.

Pasireotid ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogon unzureichend kontrolliert sind. Die Behandlung dieser Patienten mit Pasireotid führt insbesondere zur:

- Biochemischen Kontrolle bei einem signifikanten Anteil der Patienten (Pasireotid 40 mg: 15,4%; Pasireotid 60 mg: 20%; Kontrolle: 0%; $p = 0,0006$ bzw. $p < 0,0001$)
- IGF-1-Normalisierung bei 24,6% bzw. 26,2% der Patienten (Pasireotid 40 mg bzw. Pasireotid 60 mg; Kontrolle: 0%; $p < 0,0001$ für beide Wirkstärken)
- Absenkung des GH-Werts unter 2,5 µg/l bei 35,4% bzw. 43,1% der Patienten (Pasireotid 40 mg bzw. Pasireotid 60 mg; Kontrolle: 13,2%; $p = 0,0024$ bzw. $p < 0,0001$)
- Klinisch relevanten Reduktion des Tumolvolumens (Pasireotid 40 mg: 18,5%; Pasireotid 60 mg: 10,8%; Kontrolle: 1,5%; $p = 0,0007$ bzw. $p = 0,0245$)
- Signifikanten Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Studienbeginn

Mit Ausnahme häufiger auftretender Hyperglykämien ist das Sicherheitsprofil von Pasireotid mit dem anderer Somatostatin-Analoga vergleichbar. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit sind in der folgenden Abbildung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dargestellt. Zusammenfassend liegt für Pasireotid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analagon unzureichend kontrolliert sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Endpunktkategorie	Pasireotid versus Kontrolle	Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt		
Mortalität		
Biochemische Kontrolle (GH < 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung)	<u>Studie C2402</u> Pasireotid 40 mg: 15,4% vs. 0%, OR 16,63 (95% CI [3,32 – unendlich]), p = 0,0006 Pasireotid 60 mg: 20% vs. 0%, OR 23,03 (95% CI [4,72 – unendlich]), p < 0,0001 <u>Studie C2305</u> Pasireotid: 31,3% vs. 19,2%, OR 1,942 (95% CI [1,190 - 3,168], p = 0,007 <u>Studie C2305 nach Crossover</u> Pasireotid: 17,3% (14/81) (95% CI [9,8 – 27,2]) versus Octreotid 0% (0/38)	Ausmaß erheblich
IGF-1-Normalisierung	<u>Studie C2402</u> Pasireotid 40 mg: 24,6% vs. 0%, OR 30,12 (95% CI [6,28 – unendlich]), p < 0,0001 Pasireotid 60 mg: 26,2% vs. 0% OR 32,66 (95% CI [6,84 – unendlich]), p < 0,0001 <u>Studie C2305</u> Pasireotid: 38,6% vs. 23,6%, OR 2,087 (95% CI [1,316 - 3,308], p = 0,002 <u>Studie C2305 nach Crossover</u> Pasireotid 27,2% (22/81) (95% CI [17,9 – 38,2]) versus Octreotid 5,3% (2/38) (95% CI [0,6 - 17,7])	

GH-Wert < 2,5 µg/l

Studie C2402

Pasireotid 40 mg: 35,4% vs. 13,2%, OR 3,62 (95% CI [1,42 - 9,94]), p = 0,0024

Pasireotid 60 mg: 43,1% vs. 13,2%, OR 5,05 (95% CI [2,01 - 13,77]), p < 0,0001

Studie C2305

Pasireotid: 48,3% vs. 51,6%, OR 0,877 (95% CI [0,579 - 1,328]), p = 0,838

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid 44,4% (36/81) (95% CI [33,4 - 55,9]) versus Octreotid 23,7% (9/38) (95% CI [11,4 - 40,2])

Wahrscheinlichkeit: mittel¹

Morbidität

Biochemische Kontrolle

Siehe Mortalität

Siehe Mortalität

(GH < 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung)

IGF-1-Normalisierung

Siehe Mortalität

Siehe Mortalität

GH-Wert < 2,5 µg/l

Siehe Mortalität

Siehe Mortalität

Reduktion Tumolvolumen > 25%

Studie C2402

Ausmaß: beträchtlich

Pasireotid 40 mg: 18,5% vs. 1,5%, OR 15,33 (95% CI [2,14 – 675,9]), p = 0,0007

Pasireotid 60 mg: 10,8% vs. 1,5%, OR 8,20 (95% CI [1,01 – 379,7]), p = 0,0245

Veränderung Tumolvolumen (SD)

Studie C2305

Pasireotid: -987,1 mm³ (2448,1 mm³) vs. -801 mm³ (1676,62 mm³) (Differenz: -185,9 mm³, p = 0,838)

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid -24,7% (25,20) versus Octreotid -17,9% (27,80)

Wahrscheinlichkeit: hoch

Symptome der Akromegalie⁶

Studie C2402

Keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Wahrscheinlichkeit: mittel²

Studie C2305

Keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Studie C2305 nach Crossover³

Pasireotid:

Kopfschmerz: -0,3 (0,77)

Fatigue: -0,1 (0,93)

Schweißausbrüche: -0,0 (0,74)

Parästhesie: -0,1 (0,85)

Arthralgie: -0,1 (0,60)

Octreotid:

Kopfschmerz: 0,3 (0,88)

Fatigue: 0,0 (0,90)

Schweißausbrüche: -0,0 (0,82)

Parästhesie: 0,1 (0,83)

Arthralgie: 0,1 (0,62)

Ringgröße: Kein relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen

Wahrscheinlichkeit: hoch

**Gesundheitsbezogene
Lebensqualität**

AcroQoL-Fragebogen

Studie C2402

Ausmaß: beträchtlich

Veränderung Gesamtscore (SE)

Pasireotid 40 mg: 2,5 (2,08) (95% CI [-1,6 - 6,55]), $p^4 = 0,2383$, $p^5 = 0,6990$

Pasireotid 40 mg: 5,3 (2,12) (95% CI [1,1 - 9,45]), $p^4 = 0,0141$; $p^5 = 0,1695$

Veränderung Physical (SE)

Pasireotid 40 mg: 5,6 (2,36) (95% CI

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	[1,0 -10,26]), $p^4 = 0,0183$; $p^5 = 0,2206$
	Pasireotid 60 mg: 5,8 (2,41) (95% CI [1,0 -10,51]), $p^4 = 0,0179$; $p^5 = 0,2095$
Veränderung Physiological - Appearance (SE)	Pasireotid 40 mg: 3,1 (2,33) (95% CI [-1,5 - 7,68]), $p^4 = 0,1884$; $p^5 = 0,4727$
	Pasireotid 60 mg: 4,8 (2,39) (95% CI [0,1 - 9,49]), $p^4 = 0,0470$; $p^5 = 0,2148$
Veränderung Personal Relationships (SE)	Pasireotid 40 mg: -0,3 (2,71) (95% CI [-5,7 - 5,04]), $p^4 = 0,9072$; $p^5 = 0,7379$
	Pasireotid 60 mg: 4,3 (2,75) (95% CI [-1,1 - 9,71]), $p^4 = 0,1207$; $p^5 = 0,3436$

Studie C2305

Monat 12: Pasireotid (+28,4%) versus Octreotid (+15,8%)

Monat 25: Pasireotid (+41,4%) versus Octreotid (+12,1%)

Studie C2305 nach Crossover

Keine signifikanten Veränderungen

Wahrscheinlichkeit: mittel²

Nebenwirkungen

UE	<u>Studie C2402</u>	Größerer Schaden, Ausmaß: gering
	Pasireotid 40 mg: 92,1%	
	Pasireotid 60 mg: 85,5%	
	Kontrolle: 74,2%	
	<u>Studie C2305</u>	
	Pasireotid: 94,4%	
	Octreotid: 90,6%	
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>	
	Pasireotid: 95,1%	
	Octreotid: 89,5%	
Grad 3 oder 4 UE	<u>Studie C2402</u>	
	Pasireotid 40 mg: 17,5%	

	Pasireotid 60 mg: 19,4%
	Kontrolle: 7,6%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 35,4%
	Octreotid: 25,6%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 28,4%
	Octreotid: 21,1%
SUE	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 9,5%
	Pasireotid 60 mg: 3,2%
	Kontrolle: 4,5%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 19,7%
	Octreotid: 15,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 9,9%
	Octreotid: 15,8%
Abbruch wegen UE	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 4,8%
	Pasireotid 60 mg: 6,5%
	Kontrolle: 0%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 9,0%
	Octreotid: 5,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 16,0%
	Octreotid: 0%
Hyperglykämie-assoziierte Ereignisse	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 66,7%

	Pasireotid 60 mg: 61,3%
	Kontrolle: 30,3%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 63,5%
	Octreotid: 25,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 67,9%
	Octreotid: 21,1%
Diarrhö	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 15,9%
	Pasireotid 60 mg: 19,4%
	Kontrolle: 4,5%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 39,9%
	Octreotid: 45,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 29,6%
	Octreotid: 21,1%
Übelkeit	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 6,3%
	Pasireotid 60 mg: 6,5%
	Kontrolle: 3,0%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 19,1%
	Octreotid: 25,6%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 11,1%
	Octreotid: 7,9%
	Wahrscheinlichkeit: hoch
Gallenblasen-assoziierte Ereignisse	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 12,7%

Pasireotid 60 mg: 14,5%

Kontrolle: 16,7%

Studie C2305

Pasireotid: 39,9%

Octreotid: 42,8%

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid: 24,7%

Octreotid: 18,4%

-
- (1) Herabstufung der Ergebnissicherheit trotz der Vorliegens gleichgerichteter Ergebnisse zweier Studien der Evidenzstufe I aufgrund der Verwendung von Surrogatendpunkten.
 - (2) Herabstufung der Ergebnissicherheit subjektiv erfasster Ergebnisse aufgrund der unvollständigen Verblindung der Studie C2402.
 - (3) Veränderung (SD) nach 12 Monaten gegenüber Baseline.
 - (4) Differenz zwischen den Zeitpunkten.
 - (5) Differenz zwischen den Behandlungsarmen.
 - (6) Die Symptome der Akromegalie wurden mittels einer 5-Punkt Skala (0 = keine, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = schwer, 4 = sehr schwer) erfasst.

CI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 1: Ausmaß der Zusatznutzens von Pasireotid.

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

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

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

Die Akromegalie entsteht durch eine chronische Hypersekretion von Wachstumshormon (GH) und die daraus resultierende Überproduktion des insulinähnlichen Wachstumsfaktors-1 (IGF-1). Ursache ist meist ein Adenom der Hypophyse. Die jährliche Prävalenz wird auf 40 bis 70 Fälle pro 1.000.000 Einwohner geschätzt und die jährliche Inzidenz auf 3 bis 4 Fälle pro 1.000.000 Einwohner. Am häufigsten tritt die Erkrankung zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer.

Die Symptome der Erkrankung sind vielfältig und umfassen sowohl anatomische Veränderungen als auch Schädigungen des Herz-Kreislaufsystems und Stoffwechselstörungen. Durch die Volumenzunahme des Tumors kann es zu Schäden im zentralen Nervensystem kommen. Die Therapieziele bei der Behandlung der Akromegalie sind die biochemische Kontrolle durch Normalisierung der GH- und IGF-1-Werte, die Reduktion des Tumorumfanges und die Verbesserung der klinischen Symptome. Therapie der Wahl ist die Hypophysen-Operation mit dem Ziel einer kompletten Tumorentfernung und damit einer Heilung der Erkrankung. Dieses Ziel wird nur bei rund der Hälfte der Patienten erreicht. Ist eine Operation nicht möglich oder nicht erfolgreich, ist eine medikamentöse Therapie angezeigt. Dafür stehen zur Verfügung: Somatostatin-Analoga wie Octreotid und Lanreotid, welche vorrangig eingesetzt werden, sowie der GH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant und Dopamin-Agonisten. Pasireotid ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogen unzureichend kontrolliert sind (Zielpopulation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Somatostatin-Analoga Octreotid und Lanreotid sind die bevorzugt eingesetzten Arzneimittel der medikamentösen Therapie. Allerdings sprechen mehr als ein Drittel der Patienten nicht auf diese Wirkstoffe an. Eine Ursache ist das Verteilungsmuster und die Expressionsstärke der Somatostatin-Rezeptor-Subtypen. Bei GH-sekretierenden Tumoren sind die Subtypen hsst 2 und hsst5 vorherrschend, wobei eine Untergruppe den Subtyp hsst1 exprimiert. Octreotid und Lanreotid wirken bevorzugt an hsst2, sie können daher nur die GH-Sekretion durch Adenome unterdrücken, die eine ausreichend hohe Expression dieses Subtyps aufweisen. Für Patienten, die unter der Behandlung mit einem Somatostatin-Analogen unzureichend kontrolliert sind, ist der GH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant zugelassen. Pegvisomant kann eine Normalisierung des IGF-1-Werts bewirken, es senkt jedoch nicht den GH-Wert und reduziert nicht das Tumolvolumen. Weiterhin werden Dopamin-Agonisten eingesetzt, die allerdings nur eingeschränkt zugelassen und unzureichend erforscht sind bzw. aufgrund von schweren Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt werden.

Das Cyclohexapeptid Pasireotid ist ein Somatostatin-Analagon der zweiten Generation. Pasireotid wirkt als Multirezeptorligand mit hoher Affinität zu den Subtypen hsst1, hsst2, hsst3 und hsst5. Verglichen mit Octreotid besitzt Pasireotid eine 30- bis 40-fach stärkere Affinität gegenüber hsst1 und hsst5 und eine 5-fach größere Affinität gegenüber hsst3. Aufgrund dieses Bindungsprofils ist Pasireotid wirksamer als die etablierten Somatostatin-Analoga, und es profitieren insbesondere solche Patienten von einer Therapie, die ganz oder teilweise resistent gegenüber Octreotid und Lanreotid sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Akromegalie	265 - 1133

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Akromegalie	Erwachsene Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analagon unzureichend kontrolliert sind.	Beträchtlich	265 - 1133

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Akromegalie	38.959,94 € - 45.578,56 €	10.324.384,38 € - 51.640.513,34 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
10.324.384,38 € - 51.640.513,34 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Akromegalie	38.959,94 € - 45.578,56 €	10.324.384,38 € - 51.640.513,34 €	A

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
10.324.384,38 € - 51.640.513,34 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Pasireotid wird als intramuskuläre Injektion von geschultem medizinischem Fachpersonal angewendet. Die Suspension darf erst unmittelbar vor der Injektion zubereitet werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 20 mg alle 4 Wochen. Die maximale empfohlene Dosis bei diesen Patienten beträgt 40 mg alle 4 Wochen. Signifor darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) nicht angewendet werden.

Unter der Behandlung mit Pasireotid wurden sehr oft Veränderungen des Blutzuckerspiegels berichtet. Wenn eine Hyperglykämie auftritt, wird die Einleitung oder Anpassung einer antidiabetischen Therapie entsprechend den anerkannten Therapieempfehlungen empfohlen. Persistiert eine unkontrollierte Hyperglykämie trotz Behandlung, muss die Dosis von Pasireotid reduziert oder die Behandlung beendet werden.

Eine Überwachung der Leberfunktion wird vor Beginn der Anwendung und nach den ersten zwei bis drei Behandlungswochen, anschließend monatlich über drei Monate der Behandlung empfohlen.

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. Es kann notwendig sein, die Dosierung bestimmter Arzneimittel anzupassen, die den Elektrolythaushalt kontrollieren. Ein Ausgangs-EKG vor Einleitung der Behandlung wird empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlung kann zu einer Unterdrückung der Sekretion des adrenokortikotropen Hormons führen. Es ist daher erforderlich, die Patienten auf Anzeichen und Symptome, die mit einem Hypokortisolismus einhergehen, hinzuweisen und entsprechend zu überwachen.

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

Eine Überwachung der Hypophysenfunktion vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung ist in Erwägung zu ziehen, wenn klinisch angemessen.

Die therapeutische Wirkung einer Reduktion der GH-Spiegel und Normalisierung der IGF-1-Konzentration könnte bei Frauen mit Akromegalie eine Wiederherstellung der Fertilität bewirken. Patientinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung gegebenenfalls eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden.

Pasireotid sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern. Eine klinische Überwachung der Herzfrequenz, vor allem zu Behandlungsbeginn, wird bei Patienten empfohlen, die Pasireotid zusammen mit Arzneimitteln erhalten, die Bradykardien auslösen können. Eine Dosisanpassung von Insulin oder Arzneimitteln gegen Diabetes könnte erforderlich sein.

Die Anwendung von Pasireotid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Stillen soll während der Behandlung unterbrochen werden.