

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Pasireotid (Signifor<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.12.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Bindungsaffinitäten von Somatostatin, Pasireotid, Octreotid und Lanreotid an die fünf humanen sst-Rezeptor-Subtypen (hsst1 - 5) [11].....	8
--	---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GH	Growth Hormone (deutsch: Wachstumshormon)
hsst	Human somatostatin receptor
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 (deutsch: insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1)
PZN	Pharmazentralnummer

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pasireotid
<b>Handelsname:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension</li> <li>• Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension</li> <li>• Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension</li> </ul>
<b>ATC-Code:</b>	H01CB05

#### Anmerkung:

Der Einfachheit halber wird im Dossier der verkürzte Handelsname „Signifor<sup>®</sup>“ verwendet.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10753700	EU/1/12/753/013	20 mg	1
10753717	EU/1/12/753/014	40 mg	1
10753723	EU/1/12/753/016	60 mg	1

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Die seltene Erkrankung 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 Peptidhormon Somatostatin unterdrückt die GH-Sekretion der Hypophyse. Somatostatin entfaltet seine regulatorische Wirkung über die Bindung an G-Protein-gekoppelte Somatostatin-Rezeptoren. Beim Menschen sind fünf Somatostatin-Rezeptor-Subtypen bekannt: *hsst1*, *2*, *3*, *4* und *5*, welche ein gewebsspezifisches Expressionsmuster aufweisen. Die Hypophyse exprimiert vor allem die Rezeptor-Subtypen *hsst1*, *hsst2*, *hsst3* und *hsst5* [1 – 3]. Die Hemmung der GH-Sekretion durch Somatostatin wird über die Aktivierung von *hsst2* und *hsst5* vermittelt [3, 4]. Bei GH-sekretierenden Tumoren sind die Subtypen *hsst2* und *hsst5* vorherrschend, wobei eine Untergruppe den Subtyp *hsst1* exprimiert [6, 7]. Es können jedoch beträchtliche individuelle Unterschiede hinsichtlich des Typs und der Expressionsstärke der Somatostatin-Rezeptoren bestehen [6]. Somatostatin kann aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit nicht zur Behandlung der Akromegalie verwendet werden. Daher werden synthetische Somatostatin-Analoga eingesetzt, die unterschiedlich stark an die Somatostatin-Rezeptor-Subtypen binden (Abbildung 1). Das Cyclohexapeptid Pasireotid ist ein Somatostatin-Analogon mit einer hohen Bindungsaffinität zu den Subtypen *hsst1*, *hsst2*, *hsst3* und *hsst5* [8].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Eine weitere pharmakologische Wirkung der Somatostatin-Analoga ist die Verkleinerung des Tumors durch Induktion eines Zellzyklusarrest und/oder der Apoptose sowie ein negativer Einfluss auf das Zellwachstum durch Inhibierung der Angiogenese [6].

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

Für die medikamentöse Therapie der Akromegalie werden gegenwärtig drei Substanzklassen eingesetzt: Somatostatin-Analoga, Dopamin-Agonisten und GH-Rezeptor-Antagonisten.

Somatostatin-Analoga

Somatostatin hemmt die GH-Sekretion und damit auch die Produktion von IGF-1. Wegen seiner kurzen Halbwertszeit wurden modifizierte Peptide als Liganden für die Somatostatin-Rezeptoren entwickelt. Die therapeutisch wichtigsten Somatostatin-Analoga sind Octreotid (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) und Lanreotid (Somatuline Autogel<sup>®</sup>). Octreotid und Lanreotid haben eine hohe Affinität gegenüber dem Subtyp hsst2, aber nur eine moderate oder keine Wirkung auf die restlichen vier Rezeptor-Subtypen. Sie können daher nur die GH-Sekretion durch solche Adenome unterdrücken, die eine ausreichend hohe Expression dieses Subtyps aufweisen [1]. Pasireotid ist ein Somatostatin-Analagon, das an den Somatostatin-Rezeptor-Subtypen hsst1, hsst2, hsst3 und hsst5 wirkt. Durch seine Wirkung auf vier der fünf bekannten Somatostatin-Rezeptor-Subtypen besitzt Pasireotid ein Bindungsprofil, das erheblich breiter ist als das von Octreotid und Lanreotid. Verglichen mit Octreotid ist bei ähnlicher Affinität gegenüber dem Subtyp hsst2 die Bindungswirkung von Pasireotid auf den Subtypen hsst1 und hsst5 30- bis 40-fach stärker und auf dem Subtyp hsst3 5-fach stärker (Abbildung 1). Aufgrund dieses Bindungsprofils wird erwartet, dass Pasireotid bei der Therapie der Akromegalie wirksamer ist als Octreotid und Lanreotid, und insbesondere solche Patienten von einer Therapie mit Pasireotid profitieren, die ganz oder teilweise gegenüber den etablierten Somatostatin-Analoga resistent sind [1].

Substanz	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatin	0,93 ± 0,12	0,15 ± 0,02	0,56 ± 0,17	1,5 ± 0,4	0,29 ± 0,04
Pasireotid	9,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,3	>1.000	0,16 ± 0,01
Octreotid	280 ± 80	0,38 ± 0,08	7,1 ± 1,4	>1.000	6,3 ± 1,0

---

Lanreotid	180 ± 20	0,54 ± 0,08	14 ± 9	230 ± 40	17 ± 5
-----------	----------	-------------	--------	----------	--------

---

Die Ergebnisse sind Mittelwerte±Standardabweichung der IC<sub>50</sub>-Werte in nmol/l.

Abbildung 1: Bindungsaffinitäten von Somatostatin, Pasireotid, Octreotid und Lanreotid an die fünf humanen sst-Rezeptor-Subtypen (hsst1 - 5) [11].

### Dopamin-Agonisten

Bei Akromegalie werden die Dopamin-Agonisten Quinagolid, Bromocriptin und Cabergolin eingesetzt. Somatotrophe Adenome exprimieren neben den Somatostatin-Rezeptoren auch Dopamin-D2-Rezeptoren. In gesunden Individuen verstärken Dopamin-Agonisten die GH-Freisetzung, wohingegen sie in Akromegalie-Patienten die GH-Sekretion inhibieren [9].

### GH-Rezeptor-Antagonisten

Die Substanz Pegvisomant (Somavert®) ist ein kompetitiver GH-Rezeptor-Antagonist, der durch Bindung an den GH-Rezeptor konformationale Veränderungen unterdrückt, die zur Signalweitergabe benötigt werden. Dadurch wird die Bildung von IGF-1 unterdrückt. Infolge des geringeren IGF-1-Levels wird allerdings auch das negative Feedback auf die GH-Sekretion aufgehoben. Pegvisomant kann dadurch indirekt ein Ansteigen der GH-Werte verursachen. Pegvisomant bewirkt keine Reduktion des Tumorumfanges [9, 10].

Der Wirkmechanismus von Pasireotid unterscheidet sich damit vom Wirkmechanismus der anderen zugelassenen Somatostatin-Analoga (Octreotid, Lanreotid) durch ein breiteres Bindungsspektrum. Pasireotid wirkt an vier der fünf Somatostatin-Rezeptor-Subtypen (hsst1, hsst2, hsst3 und hsst5), wohingegen Octreotid und Lanreotid ihre Wirkung im Wesentlichen nur über den Somatostatin-Rezeptor-Subtypen hsst2 entfalten. Die Dopamin-Rezeptor-Agonisten und der GH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant wirken über die Dopamin-Rezeptoren bzw. an den GH-Rezeptoren und besitzen damit grundsätzlich andere Wirkmechanismen als Pasireotid. Im Gegensatz zu Pegvisomant bewirkt Pasireotid zudem eine Reduktion der GH-Werte und des Tumorumfanges.

Pasireotid ist auch 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. Pasireotid bindet an den Rezeptor-Subtyp hsst5 der kortikotropen Zellen von ACTH-produzierenden Adenomen, und aktiviert diese, wodurch es zur Hemmung der ACTH-Sekretion kommt. Pasireotid ist das einzige für Morbus Cushing zugelassene und verfügbare Medikament.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Signifor <sup>®</sup> 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.	Ja	19.11.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation Signifor<sup>®</sup> entnommen [11].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet  <u>Anmerkung:</u> Die nicht retardierte Form des Wirkstoffs Pasireotid ist seit 24.04.2012 unter dem 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.“).	-

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

Die Informationen der Anmerkung unter Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation zu Signifor® entnommen [11].

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

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

Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus zu Pasireotid (Signifor®) wurden der Fachinformation entnommen. Die Wirkmechanismen der Somatostatin-Analoga, Dopamin-Agonisten und GH-Rezeptor-Antagonisten wurden auf Grundlage der Fachinformation sowie der genannten Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten beschrieben. Die Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in

der Pubmed-Datenbank identifiziert. Als ergänzende Informationsquelle diente der Studienbericht der Studie C2402.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1: Feelders RA, de Herder WW, Neggers SJ, van der Lely AJ, Hofland LJ. Pasireotide, a multi-somatostatin receptor ligand with potential efficacy for treatment of pituitary and neuroendocrine tumors. *Drugs Today*. 2013 Feb;49(2):89-103.

2: Panetta R, Patel YC. Expression of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR1-5) in pituitary tumors. *Life Sci*. 1995;56(5):333-42.

3: Miller GM, Alexander JM, Bikkal HA, Katznelson L, Zervas NT, Klibanski A. Somatostatin receptor subtype gene expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Apr;80(4):1386-92.

4: De Martino MC, Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin and somatostatin receptors: from basic concepts to clinical applications. *Prog Brain Res*. 2010;182:255-80. doi: 10.1016/S0079-6123(10)82011-4.

5: Shimon I, Taylor JE, Dong JZ, Bitonte RA, Kim S, Morgan B, Coy DH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin regulation. *J Clin Invest*. 1997 Feb 15;99(4):789-98.

6: Feelders RA, Hofland LJ, van Aken MO, Neggers SJ, Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs*. 2009 Nov 12;69(16):2207-26.

7: Thodou E, Kontogeorgos G, Theodossiou D, Pateraki M. Mapping of somatostatin receptor types in GH or/and PRL producing pituitary adenomas. *J Clin Pathol*. 2006 Mar;59(3):274-9.

8: Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol*. 2008 May 14;286(1-2):69-74.

9: Störmann S, Schopohl J. Emerging drugs for acromegaly. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014 Mar;19(1):79-97. doi: 10.1517/14728214.2014.875529. Epub 2013 Dec 28. Review.

10: Jallad RS, Bronstein MD. The place of medical treatment of acromegaly: current status and perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jun;14(8):1001-15.

11: Novartis Pharma GmbH: Fachinformation Signifor.