

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

Pasireotid (Signifor®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Akromegalie

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	5
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	7
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	8
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	8
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	15
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	16
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	19
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	20
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	25
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	27
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	30
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	37
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	38
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	39
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	40
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	40
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	48
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	48
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	48
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	54
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	16
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	19
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	26
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	27
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	28
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	31
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	34
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).....	36
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Charakteristische äußerliche Symptome der Akromegalie.	9
Abbildung 2. Klinische Merkmale der Akromegalie [7].	11
Abbildung 3: Zugelassene Arzneimittel [43 – 49].	13
Abbildung 4: Epidemiologie der Akromegalie [3, 33 – 38].	16
Abbildung 5: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	18
Abbildung 6: Maßnahmen zur Risikominimierung.	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
CTC	Common Toxicity Criteria
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FPG	Fasting plasma glucose (deutsch: Nüchternblutzucker)
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GH	Growth Hormone (deutsch: Wachstumshormon)
GHRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormon
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP	Glucagon-like Peptide
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA _{1c}	Haemoglobin A _{1c}
HGH	Human Growth Hormone
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 (deutsch: insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1)
IU	International Unit
PT	Prothrombinzeit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SGB	Sozialgesetzbuch
STH	Somatotropin
TSH	Thyreotropin
ULN	Upper Limit of Normal (deutsch: oberer Normbereich)

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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die seltene Erkrankung Akromegalie entsteht durch eine chronische Hypersekretion von Wachstumshormon (GH) und die daraus resultierende Überproduktion des insulinähnlichen Wachstumsfaktors-1 (IGF-1). Ursache ist in den allermeisten Fällen ein Adenom der Hypophyse [1]. In seltenen Fällen ist der GH-Überschuss auf eine Hypersekretion von GH [2] oder GH-Releasing Hormon (GHRH) durch pankreatische oder bronchiale Tumore zurückzuführen [3]. Alle Altersstufen können von der Akromegalie betroffen sein, am häufigsten tritt die Erkrankung jedoch zwischen 40 und 50 Jahren auf. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer [4].

Die klinischen Manifestationen der Akromegalie resultieren aus den peripheren Wirkungen von GH und IGF-1 und dem lokalen Masseneffekt des Tumors. Der chronische GH- und IGF-1-Überschuss führt zu einer zunehmenden körperlichen Entstellung infolge exzessiven Skelettwachstums und Vergrößerung des Weichteilgewebes. Beginnt die GH-Überproduktion bereits vor oder während der Pubertät, kommt es zum Riesenwuchs (Gigantismus). Dieser hat oft eunuchoiden Proportionen, weil viele Patienten einen sekundären Hypogonadismus erleiden. Die Akromegalie entsteht, wenn sich das Hypophysen-Adenom nach dem Schluss der Epiphysen-Fugen entwickelt. Der abnorme Wachstumsprozess an Weichteilen und Knochen verändert das Aussehen der Kranken in typischer Weise: Es kommt zu einer erheblichen Vergrößerung der Akren (Unterkiefer, Lippen, supraorbitale Wülste,

Ohrläppchen, Hände und Füße), zur Verdickung der Haut und dadurch zur Verstärkung der Nasolabial- und Stirnfalten. Auf diese Weise nimmt das Gesicht grobe Züge an. Häufig bewirkt das Vorspringen des Unterkiefers einen Überbiss der Schneidezähne; zugleich vergrößern sich die Zahnabstände (Abbildung 1).



Abbildung 1 Charakteristische äußerliche Symptome der Akromegalie.

An der Wirbelsäule kommt es zu durch Knochen- und Knorpelablagerung zur Vergrößerung des Tiefendurchmessers der Wirbel und Bandscheiben, oft verbunden mit einem sekundären degenerativen Wirbelsäulenleiden (Spondylose) und Bandscheibenschädigung. Im Bereich der Gelenke führen Knochen- und Knorpelproliferation zu degenerativen Veränderungen mit den klinischen Symptomen der Osteoarthropathie. Sehnenansätze verknöchern und verursachen Reizerscheinungen an peripheren Nerven (Karpaltunnelsyndrom). Hypertrophie des Kehlkopfes, Stimmbänderverdickung und Erweiterung der Nebenhöhlen lassen die Stimme tiefer und hypersonor werden. Durch Verdickung der Zunge können Kaustörungen und Schlafapnoe entstehen [40].

An der Größenzunahme sind auch die inneren Organe (Herz, Nieren, Leber, Milz, Speicheldrüsen) beteiligt. Der Kardiomegalie liegt eine hypertrophische Kardiomyopathie mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und Arrhythmieneigung zugrunde. Etwa 50% der Patienten haben eine Hypertonie. Nicht selten kommt, begünstigt durch sekundären Diabetes mellitus, eine koronare Herzkrankheit hinzu. Das Herzleiden wird für die meisten Patienten zur Todesursache. Die Akromegalie führt außerdem zu einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität [5]. Als metabolische Komplikation der GH-Hypersekretion resultiert eine gesteigerte Insulinresistenz, die bei 20% - 40% der Patienten zur Störung der Glukosetoleranz und bei 13% - 20% zum klinisch manifesten Diabetes mellitus führt. Kompression und

Destruktion des normalen Hypophysengewebes im Fall eines Makroadenoms bewirken eine zunehmende Vorderlappenunterfunktion. Am häufigsten entwickelt sich ein Hypogonadismus, seltener ein ACTH- und nur ausnahmsweise ein TSH-Mangel. Die Akromegalie verursacht eine Vielzahl von Symptomen, wie zum Beispiel exzessives Schwitzen, Kopfschmerz, Gelenkschmerzen (Arthralgie), Parästhesie und schwere Lethargie. Bei Patienten mit GH- und Prolaktin-sekretierenden Adenomen führt der Prolaktin-Überschuss zur Unfruchtbarkeit und zu gonadaler und sexueller Dysfunktion [40].

Die Akromegalie ist eine schleichende Erkrankung mit einem langsamen Auftreten der Symptome. Der GH-Überschuss führt zu Veränderungen der inneren Organe, der Gelenke und der Knochen was zu multiplen Schäden und systemischen Komplikationen führt, welche bereits zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen können [3]. Mehrere Studien belegen eine signifikant erhöhte Mortalität als Folge der Akromegalie, die sich in einer standardisierten Mortalitätsrate von 1,72 (95% CI, 1,62-1,83) [6] und einer Verkürzung der mittleren Lebenserwartung um 10 Jahre manifestiert [7, 8]. Durch eine Normalisierung der GH- und IGF-1-Level kann die Morbidität und insbesondere die erhöhte Mortalität normalisiert werden [9].

Organ/Gewebe	Klinisches Merkmal
Knochen und Gelenke	Abnormales Wachstum der Akren, Gigantismus, Prognathie, Arthritis, Osteopenie, Wirbelfrakturen, Karpaltunnelsyndrom
Herz	Kardiomyopathie, Hypertonie, Arrhythmien, Herzklappenfehler (Valvulopathie), Herzinsuffizienz
Haut	Fettige Haut und exzessives Schwitzen, Verdickung
Pankreas	Insulinresistenz, Diabetes
Lunge	Obstruktive Schlafapnoe
Nieren	Störung der Natrium-Ausscheidung (Antinatriurese), Flüssigkeitseinlagerungen, erhöhte Aldosteron-Werte, Niereninsuffizienz
Gonaden	Hypogonadismus
Schilddrüse	Kropfbildung
Muskeln	Proximale Myopathie

Kolon	Polypen
Fettgewebe	Lipolyse
Viszeromegalie	Abnormale Vergrößerung von Zunge, Schilddrüse, Speicheldrüse, Leber, Milz, Niere und Prostata

Abbildung 2. Klinische Merkmale der Akromegalie [7].

Therapie

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 [10]. Therapie der Wahl ist die Hypophysen-Operation mit dem Ziel einer kompletten Tumorentfernung und damit einer Heilung der Erkrankung [1]. Die Ergebnisse der Operation variieren stark und die publizierten Remissionsraten reichen von 46% bis 85% [11]. Unter Berücksichtigung der Tumorgroße liegt die biochemische Remissionsrate bei Makroadenomen bei 40% bis 60%, wohingegen bei Mikroadenomen Remissionsraten von 70% bis 90% erreicht werden [3]. Da die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein Makroadenom hat, ist eine operative Heilung nur bei rund 50% aller Patienten zu erwarten [7].

Ist eine Operation nicht möglich oder nicht erfolgreich, ist eine medikamentöse Therapie in der Regel die Behandlung der Wahl. Dafür stehen zur Verfügung: Somatostatin-Analoga wie Octreotid und Lanreotid, der GH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant und Dopamin-Agonisten. Entsprechend der Fachinformation ist Pasireotid 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) [41].

Somatostatin-Analoga

Am häufigsten werden langwirksame Depotformulierungen von Octreotid und Lanreotid eingesetzt. Somatostatin-Analoga hemmen die GH-Sekretion und damit die Produktion von IGF-1. Die Behandlung mit Somatostatin-Analoga bewirkt in klinischen Studien bei rund 60% der Patienten eine biochemische Kontrolle. Darüber hinaus können Somatostatin-Analoga bei 60% – 75% der Patienten zu einer klinisch relevanten Verringerung des Tumorumfanges führen [12, 3].

GH-Rezeptor-Antagonisten

Bei unzureichendem Ansprechen auf Somatostatin-Analoga wird eine Umstellung auf Pegvisomant empfohlen. Pegvisomant blockiert den GH-Rezeptor und damit die Bildung von IGF-1, es reduziert aber weder die GH-Werte noch unterdrückt es das Tumorstadium. Infolge des geringeren IGF-1-Niveaus wird das negative Feedback auf die GH-Sekretion aufgehoben. Pegvisomant kann dadurch indirekt ein Ansteigen der GH-Werte verursachen [13]. In klinischen Studien wurde mit Pegvisomant eine IGF-1-Normalisierung bei 89% bis 97% der Patienten erzielt [13, 14]. Neuere Studien zeigen Erfolgsraten von 70% bis 90% [15, 16] und in der klinischen Praxis wurde eine IGF-1-Normalisierung bei 63% der Patienten erreicht [17].

Dopamin-Agonisten

Dopamin-Agonisten wie Bromocriptin, Cabergolin, Quinagolid unterdrücken über die D2-Rezeptoren der Hypophysen-Adenome die GH-Sekretion. Eine Normalisierung der IGF-1-Werte kann bei 20% bis 33% der Patienten erzielt werden [18 - 20]. In den Fällen, in denen sich die Behandlung mit einem Dopamin-Agonist als effektiv erweist, kann es auch zu einer Verringerung des Tumorstadiums kommen [20]. Allerdings liegen bisher keine randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der Dopamin-Agonisten vor [21] und für Bromocriptin bestehen erhebliche Sicherheitsbedenken in einer anderen Indikation [52]. Das bevorzugt eingesetzte Cabergolin ist nur zur Behandlung Prolaktin-bildender Hypophysen-Adenome zugelassen (Abbildung 3). Dopamin-Agonisten werden mit dem Risiko einer Funktionsstörung der Herzklappen in Verbindung gebracht, was insbesondere in einer Patientenpopulation mit kardiologischen Komorbiditäten von Bedeutung ist. Daher werden Dopamin-Agonisten nicht breit eingesetzt [42].

Führt die medikamentöse Monotherapie zu keinem ausreichenden Ansprechen, soll eine patientenindividuell abgestimmte Kombinationstherapie mit einem Somatostatin-Analogen und Cabergolin oder mit Pegvisomant und Cabergolin in Betracht gezogen werden [10].

Wirkstoff	Anwendungsgebiet
Bromocriptin	Akromegalie: Zusätzlich zur chirurgischen Therapie oder Strahlentherapie; in bestimmten Fällen kann Bromocriptin auch allein angewendet werden.
Lisurid	Als Prolaktin-Hemmer bei Akromegalie.
Cabergolin	Prolaktin-bildende Hypophysen-Adenome

Quinagolid	Hyperprolaktinämie unbekannter Ursache oder als Folge eines Prolaktin-sezernierenden Mikro- oder Makroadenoms der Hypophyse.
Octreotid	Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon (GH)- und Insulinlike-growthfactor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Octreotid-Therapie ist ferner bei akromegalen Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt.
Lanreotid	Dieses Arzneimittel ist indiziert zur Therapie von Patienten mit Akromegalie, wenn nach einer chirurgischen Behandlung und/oder Radiotherapie die Spiegel des Wachstumshormons (GH) und/oder des Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) anormal bleiben oder bei Patienten, die aus anderen Gründen eine medikamentöse Behandlung benötigen. Das Ziel der Behandlung bei Akromegalie ist eine Reduktion der GH- und IGF-1-Spiegel und sofern möglich eine Normalisierung dieser Werte.
Pegvisomant	Behandlung der Akromegalie bei Patienten, bei denen Operation und/oder Strahlentherapie nicht den gewünschten Behandlungserfolg erzielen und bei denen eine adäquate medikamentöse Behandlung mit Somatostatin-Analoga die IGF-I-Konzentration nicht normalisierte bzw. nicht vertragen wurde.

Abbildung 3: Zugelassene Arzneimittel [43 – 49].

Bis vor wenigen Jahrzehnten war die Strahlentherapie die bevorzugte Behandlungsmethode bei Akromegalie [22]. Eine Bestrahlung der Hypophyse ist angezeigt für Patienten, die nicht mittels Chirurgie geheilt werden können und bei denen auch eine medikamentöse Behandlung nur unzureichenden wirkt. Die Erfolgsraten dieser Therapie sind schwer zu quantifizieren, da die eingesetzten Techniken, Dosierungen und angelegten Maßstäbe zur Beurteilung des Therapieerfolgs variieren [3]. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass rund 50% bis 60% der Patienten nach 10 Jahren eine biochemische Remission erreichen und das stärkste Ansprechen nach 10 bis 15 Jahren erwartet werden kann [23]. Daher ist eine zwischenzeitliche medikamentöse Behandlung erforderlich. Ein Vorteil der Bestrahlung ist die dauerhafte Wirkung. Der Nachteil ist das hohe Risiko einer Hypophysen-Insuffizienz, das rund 80% nach 10 bis 15 Jahren beträgt [24].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei Patienten Akromegalie führt der GH- und IGF-1- Überschuss zu einer drastisch erhöhten Morbidität, einer starken Minderung der Lebensqualität und zu einer erhöhten Sterblichkeit. Oberstes Therapieziel ist die biochemische Kontrolle der Erkrankung [10]: werden der GH-Wert unter 2,5 µg/l gesenkt und die IGF-1-Wert normalisiert, führt dies zu einer Besserung der klinischen Symptome und zur weitestgehenden Normalisierung der Mortalität [3]. Die Hypophyse befindet sich in direkter Nähe zu wichtigen Strukturen wie der Kreuzung der Sehnerven, der Kranial-Nerven und der inneren Karotis-Arterie, welche durch das Tumorstadium geschädigt werden können. Die klinische relevante Reduktion des Tumorstadiums ist deshalb ein weiteres wichtiges Behandlungsziel.

Mit der chirurgischen Resektion des Hypophysen-Tumors existiert eine potentiell kurative Therapieoption. Allerdings kommen nicht alle Patienten für einen solchen Eingriff in Betracht oder lehnen diesen ab. In vielen Fällen bleibt außerdem nach einer Operation Tumorstadium zurück und die Akromegalie besteht fort. Für diese Patienten ist eine medikamentöse Therapie angezeigt. Mit den Somatostatin-Analoga Octreotid und Lanreotid stehen zugelassene und wirksame Arzneimittel für diese Patienten zur Verfügung. Allerdings kann bei rund einem Drittel der Patienten mit diesen Wirkstoffen keine ausreichende Kontrolle des GH-Überschusses erreicht werden. Eine Ursache für die Resistenz gegenüber Octreotid und Lanreotid ist das Verteilungsmuster und die Expressionsstärke der Somatostatin-Rezeptor-Subtypen [25 – 27]. Bei GH-sekretierenden Tumoren sind die Subtypen hsst 2 und hsst5 vorherrschend, wobei eine Untergruppe den Subtyp hsst1 exprimiert [28, 29]. Octreotid und Lanreotid binden bevorzugt am Subtyp hsst2 [30], sie können daher nur die GH-Sekretion durch Adenome unterdrücken, die eine ausreichend hohe Expression dieses Subtyps aufweisen [27]. 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 Tumorstadium. In einer Auswertung des Deutschen Akromegalie-Registers wurden die Langzeitergebnisse von 1344 Patienten mit Akromegalie untersucht und eine biochemische Kontrolle bei nur 72% der Patienten ermittelt [31]. Vergleichbare Ergebnisse wurden für Spanien (76%) und Finnland (76%) veröffentlicht [32,

33]. Rund 20% - 30% der Patienten sind somit nur unzureichend therapiert und benötigen dringend alternative Behandlungsoptionen [3].

Das Cyclohexapeptid Pasireotid ist ein Somatostatin-Analogon der zweiten Generation. Octreotid und Lanreotid wirken bevorzugt an den Rezeptor-Subtyp $hsst2$. Pasireotid wirkt dagegen 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 wird erwartet, dass Pasireotid wirksamer ist die etablierten Somatostatin-Analoga, und insbesondere solche Patienten von einer Therapie profitieren, die ganz oder teilweise resistent gegenüber den Octreotid und Lanreotid sind [27].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung. Zur Prävalenz und Inzidenz finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Insbesondere liegen keine zuverlässigen epidemiologischen Daten für Deutschland vor. Auf Grundlage der vorhandenen Informationen wird die jährliche Prävalenz auf 40 bis 70 Fälle pro 1.000.000 Einwohner und die jährliche Inzidenz auf 3 bis 4 Fälle pro 1.000.000 Einwohner geschätzt [3, 33 – 38]. Die Krankheit tritt am häufigsten im Alter zwischen 40 und 50 Jahren auf. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer: In einer Studienkohorte des Deutschen Akromegalie Registers mit 1344 Patienten betrug der Anteil der Frauen 57,6% und der der Männer 42,3%. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 47 (15 – 86) bzw. 41 (9 – 78) Jahre [4]. In der Zulassungsstudie C2305 an medikamentös nicht vorbehandelten Patienten betrug das mediane Alter 46,0 (18 – 85) Jahre und der Frauenanteil 52,0%. Das mediane Alter in der Zulassungsstudie C2402 an unzureichend kontrollierten Patienten lag bei 46,5 (18 – 74) Jahren. Von den Patienten waren 55,9% Frauen [42].

Prävalenz	Inzidenz
40 - 70 / 1.000.000	3 - 4 / 1.000.000

Abbildung 4: Epidemiologie der Akromegalie [3, 33 – 38].

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass eine Veränderung der Häufigkeit des Auftretens von Adenomen der Hypophyse innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten ist. Äußere Einflussfaktoren sind nicht bekannt. Da die Erkrankung meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auftritt, wird die Bedeutung des demografischen Wandels für die Häufigkeit der Akromegalie als gering eingeschätzt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pasireotid (Signifor®)	311 - 1331	265 - 1133

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. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage eines Modells des therapeutischen Algorithmus. Zuerst wurde die Anzahl der Akromegalie-Patienten in der Gesamtbevölkerung und in der GKV-Versichertengemeinschaft ermittelt. Dabei wurde von einer Bevölkerung von 81.844.000 Einwohnern in Deutschland [50] sowie einer Zahl von 69.637.000 GKV-Versicherten [51] ausgegangen. Außerdem wurde berücksichtigt, dass Pasireotid nur zu Behandlung erwachsener Patienten zugelassen ist.

Anschließend erfolgte die Berechnung der Anzahl der erwachsenen Patienten in der Zielpopulation. Die jährliche Prävalenz der Akromegalie beträgt 40 – 70 Fälle pro 1.000.000 Einwohner und die jährliche Inzidenz 3 – 4 Fälle pro 1.000.000 Einwohner [33]. Diese Angaben beziehen sich auf die Gesamtbevölkerung. Daher wurde ein Kinderanteil von 1,4% [39] berücksichtigt. Damit sind zwischen 3228 und 5649 erwachsene Personen in der Gesamtbevölkerung von der Erkrankung betroffen. Die Zahl der GKV-versicherten Patienten liegt zwischen 2291 und 4008 Personen.

Therapie der Wahl ist die Hypophysen-Operation. Der Anteil der operierten Patienten (89,3%) wurde dem Deutschen Akromegalie Register entnommen [4]. Die Remissionsraten nach dem chirurgischen Eingriff variieren stark und liegen zwischen 46% und 85% [11]. Ist eine Operation nicht möglich oder nicht erfolgreich, erfolgt meist eine medikamentöse Therapie. Für die Berechnung wurde angenommen, dass alle Patienten, bei denen keine Operation durchgeführt wurde oder diese nicht erfolgreich war, medikamentös mit Somatostatin-Analoga behandelt werden. Da nicht alle Patienten eine Arzneimitteltherapie erhalten oder mit Dopamin-Agonisten behandelt werden, führt dies zu einer möglichen Überschätzung der Patientenzahl. Die Behandlung mit Somatostatin-Analoga bewirkt bei rund 60% der Patienten eine biochemische Kontrolle [12, 7]. Zur Berechnung der unteren Grenze der Spanne in Tabelle 3-1 wurden die unteren Grenzen der Prävalenz und die oberen Grenzen der Kontrollraten der Operation (85%) eingesetzt. Für die Berechnung der oberen Grenze wurden entsprechend die oberen Grenze der Prävalenz sowie die unteren Grenzen der Erfolgsraten der Operation (46%) verwendet. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation liegt zwischen 311 und 1331 Personen, die der GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation zwischen 265 und 1133 Personen. In Abbildung 5 ist exemplarisch die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation dargestellt.

		Untere Grenze	Obere Grenze
		A	C
1	GKV-Patienten	2746	4806
2	Keine Operation	294 (A1 x 0,107)	514 (C1 x 0,107)
3	Operation	2453 (A1 x 0,893)	4292 (C1 x 0,893)
4	Keine Kontrolle	662 (A3 x 0,15) + A2	2832 (C3 x 0,54) + C2
5	Zielpopulation	265 (A4 x 0,4)	1133 (C4 x 0,4)

Abbildung 5: Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

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

3.2.5 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. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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®)	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-Analogen unzureichend kontrolliert sind.	Beträchtlich	265 - 1133

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 „beträchtlich“ gemäß AM-NutzenV ist in Modul 4 begründet. Die Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Pasireotid infrage kommen, ist in Abschnitt 3.2.4 berechnet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen wurden den genannten Publikationen, einem Lehrbuch sowie Dokumenten der Zulassungsbehörden entnommen. Die wissenschaftlichen Fachartikel wurden mittels einer Suche in der PubMed-Datenbank identifiziert. Die Suche nach epidemiologischen Daten erfolgte in den Datenbanken Medline, Embase, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts sowie in PubMed und Google. Zusätzlich herangezogen wurden Informationen des statistischen Bundesamts und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, die von den jeweiligen Internet-Seiten bezogen wurden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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: Guinto G, Abdo M, Zepeda E, Aréchiga N, Mercado M. Acromegaly: role of surgery in the therapeutic armamentarium. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:306094.
- 2: Losa M, von Werder K. Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Aug;47(2):123-35.
- 3: Störmann S, Schopohl J. Emerging drugs for acromegaly. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014 Mar;19(1):79-97.
- 4: Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaurisch-Hancke C, Mayr B, Schopohl J; participants of the German Acromegaly Register. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol.* 2012 Dec 10;168(1):39-47.
- 5: Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary.* 2011 Sep;14(3):284-94.
- 6: Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):61-7.
- 7: Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3189-202.
- 8: Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Jul;41(1):95-102.

- 9: Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008 Aug;159(2):89-95.
- 10: Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Apr;10(4):243-8.
- 11: Swearingen B. Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1073-81.
- 12: Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK, Aydin Y, Guler S. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary.* 2012 Sep;15(3):398-404.
- 13: van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet.* 2001 Nov 24;358(9295):1754-9.
- 14: Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, Stewart PM, Friend KE, Vance ML, Besser GM, Scarlett JA, Thorner MO, Parkinson C, Klibanski A, Powell JS, Barkan AL, Sheppard MC, Malsonado M, Rose DR, Clemmons DR, Johannsson G, Bengtsson BA, Stavrou S, Kleinberg DL, Cook DM, Phillips LS, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Hackett S, Zib K, Bennett WF, Davis RJ. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000 Apr 20;342(16):1171-7.
- 15: Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, Mann K, Saller B, Brübach K, Stalla GK, Strasburger CJ; German Pegvisomant Observational Study. The German ACROSTUDY: past and present. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161 Suppl 1:S3-S10.
- 16: Bianchi A, Valentini F, Iuorio R, Poggi M, Baldelli R, Passeri M, Giampietro A, Tartaglione L, Chiloiro S, Appetecchia M, Gargiulo P, Fabbri A, Toscano V, Pontecorvi A, De Marinis L. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin

analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013 Jun 21;32:40.

17: van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, Lundgren F, Rajcic N, Strasburger CJ, Webb SM, Koltowska-Häggström M. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1589-97. doi: 10.1210/jc.2011-2508.

18: Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb;83(2):374-8. PubMed PMID: 9467544.

19: Moyes VJ, Metcalfe KA, Drake WM. Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008 Nov;159(5):541-5.

20: Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1327-35.

21: Kasuki L, Vieira Neto L, Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. *Endocrine.* 2014 Jun;46(2):220-5.

22: Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970 Jan;39(153):1-16.

23: Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1509-17.

24: Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1992-2003.

25: van der Hoek J, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ, Uitterlinden P, Boerlin V, Bruns C, Poon KW, Lewis I, Weckbecker G, Krahnke T, Hofland LJ, Lamberts SW. A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):638-45.

26: Matrone C, Pivonello R, Colao A, Cappabianca P, Cavallo LM, Del Basso De Caro ML, Taylor JE, Culler MD, Lombardi G, Di Renzo GF, Annunziato L. Expression and function of

somatostatin receptor subtype 1 in human growth hormone secreting pituitary tumors deriving from patients partially responsive or resistant to long-term treatment with somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2004 Mar;79(3):142-8. Epub 2004 Apr 16.

27: 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 (Barc)*. 2013 Feb;49(2):89-103.

28: 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.

29: 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.

30: Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2558-73. Review. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):879.

31: Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A, Del Pozo C, Blanco C, Torres E, Álvarez-Escolà C, Fajardo C, García R, Cámara R, Bernabeu I, Soto A, Villabona C, Serraclara A, Halperin I, Alcázar V, Palomera E, Webb SM; REA investigators. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2013 Mar;16(1):115-21.

32: Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4081-6.

33: Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Skrobek-Engel G, Franz H, Lohmann R, Quabbe HJ. The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006 Oct;114(9):498-505.

34: Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988;223(4):327-35.

35: Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993 Mar;16(3):181-7.

- 36: Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, Hadden DR. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1990 Apr;59(1):55-62.
- 37: Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999 Jun;2(1):29-41.
- 38: Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ; Rare Disease Study Group, Science and Research Committee, Korean Endocrine Society. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Apr;78(4):577-85.
- 39: Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Franz H, Quabbe HJ, Schulte HM, Grussendorf M, Reincke M; Participants of the German Acromegaly Register. Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German Acromegaly Register. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Sep;71(3):400-5.
- 40: Piper W; Innere Medizin. Springer Medizin Verlag 2007
- 41: Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Signifor
- 42: European Medicines Agency: CHMP Assessment Report Signifor. Procedure Number: EMEA/H/C/002052/X/0010 (25/09/2014)
- 43: Meda Pharma; Fachinformation Pravidel 2,5 mg Tabletten (März 2013).
- 44: Bayer Vital GmbH; Fachinformation Dopergin-0,2 mg Tablette (Juni 2013).
- 45: Pfizer Pharma GmbH; Fachinformation Cabaseril 1mg/Cabaseril 2 mg (September 2013).
- 46: Ferring Arzneimittel GmbH; Fachinformation Norprolac 25/50 µg / 75 µg / 150 µg Tabletten (Oktober 2013).
- 47: Novartis Pharma GmbH; Fachinformation Sandostatin LAR-Monatsdepot 10 mg/- 20 mg/- 30 mg (Oktober 2012).
- 48: Ipsen Pharma GmbH; Fachinformation Somatuline Autogel 60 mg/90 mg/120 mg (Mai 2014).
- 49: Pfizer Pharma GmbH; Fachinformation Somavert (Dezember 2011).
- 50: Statistisches Bundesamt; Statistisches Jahrbuch 2013. Statistisches Bundesamt 2013

51: Bundesministerium für Gesundheit: Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Bundesministerium für Gesundheit (September 2012).

52: European Medicines Agency: CMDh endorses restricted use of bromocriptine for stopping breast milk production - The medicine should not be used routinely for preventing or stopping milk production after childbirth. European Medicines Agency 2014.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben

sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Pasireotid (Signifor®)	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.	Kontinuierlich; Dauertherapie bei der eine Injektion alle 28 Tage erfolgt.	13	28
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 sind der Fachinformation von Pasireotid entnommen. Die Behandlung mit Pasireotid ist eine Dauertherapie bei der alle 28 Tage eine Injektion erfolgt. Pasireotid ist zugelassen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs keine

Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA erfolgt. Daher werden in Modul 3 nur Angaben zu Pasireotid gemacht.

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, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe 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	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Pasireotid (Signifor®)	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.	Kontinuierlich; Dauertherapie bei der eine Injektion alle 28 Tage erfolgt.	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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 in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pasireotid (Signifor®)	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.	365	16,67 – 50,00 (20 mg – 50 mg)	217,26 – 651,79 (260,71 mg – 782,14 mg)

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).

Die empfohlene Anfangsdosierung von Pasireotid beträgt 40 mg alle 28 Tage. Bei Patienten, bei denen nach dreimonatiger Behandlung mit Pasireotid 40 mg die GH- und IGF-1-Werte nicht vollständig kontrolliert sind, kann die Dosis auf maximal 60 mg erhöht werden. Zum Management vermuteter Nebenwirkungen oder einer Überreaktion kann die Dosis entweder vorübergehend oder dauerhaft stufenweise um 20 mg reduziert werden [1]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch zwischen 20 mg und 60 mg pro Behandlung (Injektion). Die DDD für Pasireotid beträgt 1,2 mg [2]. Da die DDD für eine andere Indikation (Morbus Cushing) festgelegt wurde, wurde in der Tabelle zusätzlich der Verbrauch in Milligramm angegeben.

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. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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 pro Packung (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: 20 mg Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Packungsgröße: 1 Apothekenabgabepreis: 2934,52	2932,75 €
	Wirkstärke: 40 mg Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Packungsgröße: 1 Apothekenabgabepreis: 3442,25	3440,48 €
	Wirkstärke: 60 mg Darreichungsform: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Packungsgröße: 1 Apothekenabgabepreis: 3442,25	3440,48 €

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

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers als Grundlage der Berechnung des Apothekenabgabepreises wurde mit dem GKV-Spitzenverband in einer Vereinbarung nach §130b Abs. 1 Satz 1 SGB V festgelegt. Die gesetzlichen Abschläge nach §130a Absatz 1 und

1a sowie §1 AMRabattG sind durch die vereinbarten Erstattungsbeträge abgelöst. Vom Apothekenabgabepreis wurde zur Berechnung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte der Apothekenabschlag 2015 in Höhe von 1,77 € abgezogen.

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 regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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®)	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.	Quantitative Bestimmung von Wachstumshormon (HGH), Somatotropin (STH)	12	12
		Quantitative Bestimmung Insulin-like growth factor I (IGF-I)	12	12
		Quantitative Bestimmung von Glukose	21	21
		Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c)	21	21
		Quantitative Bestimmung Alkalische Phosphatase	5	5
		Quantitative Bestimmung Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	5	5
		Quantitative Bestimmung Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	5	5
		Quantitative Bestimmung Gamma-Glutamyl-	5	5

		Transferase (Gamma-GT)		
		Elektrokardiographie	2	2
		Quantitative Bestimmung Kalium	4	4
		Quantitative Bestimmung Magnesium	4	4
		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe	2	2
		Quantitative Bestimmung Thyrotropin (TSH)	4	4
		Quantitative Bestimmung Corticotropin (ACTH)	4	4

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 [1]. Es wurde von einer Behandlungsdauer von 12 Monaten pro Jahr und einer regelmäßigen Verlaufskontrolle der GH- und IGF-1-Werte ausgegangen. Entsprechend der Fachinformation sollte der glykämische Status (Nüchternblutzuckerspiegel/Haemoglobin A_{1c} [FPG/HbA_{1c}]) vor Beginn der Behandlung mit Pasireotid ermittelt werden. Eine Messung der Blutglukose und/oder eine Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels (FPG) sollte während der ersten drei Behandlungsmonate wöchentlich und danach entsprechend der klinischen Situation sowie während der ersten vier bis sechs Wochen nach jeder Dosiserhöhung durchgeführt werden. Zusätzlich sollte FPG noch 4 Wochen lang und HbA_{1c} noch 3 Monate lang nach der Behandlung überwacht werden. Eine Überwachung der Leberfunktion wird vor Beginn der intramuskulären Anwendung von Pasireotid und nach den ersten zwei bis drei Behandlungswochen, anschließend monatlich über drei Monate der Behandlung empfohlen. Danach sollten die Leberwerte wie klinisch angemessen kontrolliert werden. Ein Ausgangs-EKG vor Einleitung der Behandlung mit Signifor wird empfohlen. Eine Überwachung im Hinblick auf eine Auswirkung auf das QTc-Intervall 21 Tage nach Behandlungsbeginn und danach, wenn klinisch indiziert, ist ratsam. Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie müssen vor Behandlung mit Signifor behoben

werden und sollten während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Cholelithiasis ist eine bekannte, mit der langfristigen Anwendung von Somatostatin-Analoga verbundene Nebenwirkung. Es wird daher zu einer Ultraschalluntersuchung der Gallenblase vor der Signifor-Behandlung und während der Behandlung in Abständen von 6 bis 12 Monaten geraten. Da die pharmakologische Wirkung von Pasireotid diejenige von Somatostatin imitiert, kann die Hemmung weiterer Hypophysenhormone außer GH und/oder IGF-1 nicht ausgeschlossen werden. Eine Überwachung der Hypophysenfunktion (z. B. TSH/freies T4, ACTH/Cortisol) vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Signifor ist daher in Erwägung zu ziehen, wenn klinisch angemessen [1]. 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. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. 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 Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung Wachstumshormon (HGH), Somatotropin (STH) (EBM 32370)	10,20 €
Quantitative Bestimmung Insulin-like growth factor I (IGF-I) (EBM: 32371)	33,70 €
Quantitative Bestimmung von Glukose (EBM: 32057)	0,25 €
Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c) (EBM: 32094)	4,00 €
Elektrokardiographie ¹	0,00 €
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)	15,90 €
Quantitative Bestimmung Thyrotropin (TSH) (EBM: 32101)	3,00 €
Corticotropin (ACTH) (EBM: 32412)	14,50 €

¹ Die Elektrokardiographie ist in der Grundpauschale enthalten.

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 (EBM) [3] in der aktuell gültigen Fassung (4. Quartal 2014).

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®)	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.	Quantitative Bestimmung von Wachstumshormon (HGH), Somatotropin (STH)	122,40 €	32.436,00 € - 138.679,20 €
		Quantitative Bestimmung Insulinlike growth factor I (IGF-I)	404,40 €	107.166,00 € - 458.185,20 €
		Quantitative Bestimmung von Glukose	5,25 €	1.391,25 € - 5.948,25 €
		Quantitative Bestimmung glykierter Hämoglobine (z.B. HbA1 und/oder HbA1c)	84,00 €	22.260,00 € - 95.172,00 €
		Quantitative Bestimmung Alkalische Phosphatase	1,25 €	331,25 € - 1.416,25 €
		Quantitative Bestimmung Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	1,25 €	331,25 € - 1.416,25 €
		Quantitative Bestimmung Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	1,25 €	331,25 € - 1.416,25 €
		Quantitative Bestimmung Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT)	1,25 €	331,25 € - 1.416,25 €

		Elektrokardiographie	0,00 €	0,00 €
		Quantitative Bestimmung Kalium	1,00 €	265,00 € - 1.133,00 €
		Quantitative Bestimmung Magnesium	5,60 €	1.484,00 € - 6.344,80 €
		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe	31,80 €	8.427,00 € - 36.029,40 €
		Quantitative Bestimmung Thyrotropin (TSH)	12,00 €	3.180,00 € - 13.596,00 €
		Quantitative Bestimmung Corticotropin (ACTH)	58,00 €	15.370,00 € - 65.714,00 €

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 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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®)	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.	38.959,94 € - 45.578,56 €	10.324.384,38 € - 51.640.513,34 €

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 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pasireotid wird vornehmlich im ambulanten Bereich eingesetzt. Die Zielpopulation von Pasireotid umfasst 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. Für diese Indikation ist auch der Wirkstoff Pegvisomant zugelassen. Weiterhin werden Dopamin-Agonisten eingesetzt. Es ist anzunehmen, dass ein beträchtlicher Teil der Zielpopulation mit Pegvisomant oder Dopamin-Agonisten behandelt wird und es auch in Zukunft bleibt. Der Anteil dieser Patienten ist unbekannt. Die Auswahl der medikamentösen Behandlung erfolgt patientenindividuell, für eine Behandlung mit Pasireotid kommen vor allem Patienten in Betracht, bei deren Therapie eine Reduktion des Tumolvolumens und/oder die Senkung des GH-Werts bzw. des GH- und

IGF-1-Werts im Mittelpunkt stehen. Da rund 80% der Patienten bei Diagnosestellung ein Makroadenom ausweisen und die Erfolgsraten des chirurgischen Eingriffs bei Makroadenomen mit 40% - 60% vergleichsweise niedrig sind [4], ist davon auszugehen, dass bei einem hohen Anteil der Patienten in der Zielpopulation eine Reduktion des Tumorvolumens erforderlich ist. Dauerhaft werden insbesondere solche Patienten mit Pasireotid behandelt werden, die eine biochemischen Kontrolle (GH < 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung) erreichen. In der Zulassungsstudie C2402 waren dies zwischen 15,4% (Pasireotid 40 mg) und 20% (Pasireotid 60 mg). Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war in dieser Studie mit 4,8% bzw. 6,5% für Pasireotid 40 mg und Pasireotid 60 mg gering [5].

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.

Es wird davon ausgegangen, dass spätestens nach einer Dosiserhöhung auf 60 mg ein Fünftel der Patienten mit Pasireotid eine biochemische Kontrolle erreichen. Folglich werden maximal, d.h. ohne Berücksichtigung des Anteils der mit Pegvisomant oder einem Dopamin-Agonisten behandelten Patienten und der Abbruchrate, zwischen 80 und 227 Patienten dauerhaft mit Pasireotid behandelt werden. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten zwischen 2.064.876,88 € und 10.328.102,67 €.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zu den Angaben in Abschnitt 3.3 wurden der Fachinformation und der Zulassungsstudie von Pasireotid sowie dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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: Novartis Pharma GmbH; Fachinformation Signifor (Oktober 2014).

2: Wissenschaftliches Institut der AOK; Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Wissenschaftliches Institut der AOK 2014.

3: Kassenärztliche Bundesvereinigung; Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2014. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2014.

4: Störmann S, Schopohl J. Emerging drugs for acromegaly. Expert Opin Emerg Drugs. 2014 Mar;19(1):79-97. doi: 10.1517/14728214.2014.875529.

5: European Medicines Agency: CHMP Assessment Report Signifor. Procedure Number: EMEA/H/C/002052/X/0010 (25/09/2014)

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.

Pasireotid wird als tiefe intramuskuläre Injektion von geschultem medizinischem Fachpersonal angewendet. Die Suspension darf erst unmittelbar vor der Injektion zubereitet werden. Die Injektionsstelle für die wiederholten intramuskulären Injektionen ist zwischen dem linken und dem rechten Gesäßmuskel abzuwechseln. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 40 mg Pasireotid alle 4 Wochen. Bei Patienten, bei denen nach dreimonatiger Behandlung mit Pasireotid 40 mg die Wachstumshormon(GH)- und Insulin-like-Growth-Factor-1(IGF-1)-Plasmaspiegel nicht vollständig kontrolliert sind, kann die Dosis auf maximal 60 mg erhöht werden. Zum Management von vermuteten Nebenwirkungen oder einer Überreaktion auf die Behandlung (IGF-1 < unteres Limit der Norm) kann eine vorübergehende Dosisreduktion von Pasireotid erforderlich sein. Die Dosis kann entweder vorübergehend oder dauerhaft stufenweise um 20 mg reduziert werden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf der Grundlage der wenigen Daten 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 mittelgradig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 20 mg alle 4. Die maximale empfohlene Dosis bei diesen Patienten beträgt 40 mg alle 4 Wochen. Pasireotid darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie eine stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glucosestoffwechsel

Bei gesunden 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.

In den zwei pivotalen Studien an Akromegalie-Patienten waren Schweregrad und Häufigkeit einer Hyperglykämie unter Pasireotid zur intramuskulären Anwendung höher als in der aktiven Kontrollgruppe (Octreotid intramuskulär oder Lanreotid als tief subkutane Injektion). In einer gepoolten Analyse der beiden pivotalen Studien betrug die Gesamtinzidenz der Hyperglykämie-bedingten Nebenwirkungen für Pasireotid zur intramuskulären Anwendung 58,6% (alle Schweregrade) und 9,9% (Common Toxicity Criteria (CTC)-Grad 3 und 4) im Vergleich zu 18,0% (alle Schweregrade) und 1,1% (CTC-Grad 3 und 4) für die aktive Kontrollgruppe. In der pivotalen Studie an Patienten, die mit einem anderen Somatostatin-Analogon unzureichend kontrolliert waren, betrug der Anteil der nicht mit Antidiabetika vorbehandelten Patienten, bei denen während der Studie eine antidiabetische Therapie begonnen werden musste, in den Gruppen mit Pasireotid 40 mg bzw. 60 mg 17,5% bzw. 16,1% gegenüber 1,5% in der aktiven Kontrollgruppe. In der pivotalen Studie an Patienten, die zuvor keine medikamentöse Behandlung erhalten hatten, war der Anteil der Patienten, bei denen während der Studie eine antidiabetische Therapie begonnen werden musste, in der Pasireotid-Gruppe 36% gegenüber 4,4% in der aktiven Kontrollgruppe.

Bei Akromegalie-Patienten, die eine Hyperglykämie entwickelten, schien in der Regel eine antidiabetische Therapie anzusprechen. In den klinischen Studien mit Pasireotid kam es selten zu Dosisreduktionen oder zum Absetzen von Pasireotid aufgrund einer Hyperglykämie.

Die Entwicklung einer Hyperglykämie scheint mit der abnehmenden Sekretion von Insulin und von Inkretinhormonen (d. h. glucagon-like peptide-1 [GLP-1] und glucose-dependent insulinotropic polypeptide [GIP]) zusammenzuhängen.

Der glykämische Status (Nüchternblutzuckerspiegel/Haemoglobin A1c [FPG/HbA1c]) sollte vor Beginn der Behandlung mit Pasireotid ermittelt werden. Die Überwachung von FPG/HbA1c sollte während der Behandlung entsprechend anerkannter Richtlinien durchgeführt werden. Eine Selbstmessung der Blutglucose und/oder eine Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels (FPG) sollte während der ersten drei Behandlungsmonate wöchentlich und danach entsprechend der klinischen Situation sowie während der ersten vier bis sechs Wochen nach jeder Dosiserhöhung durchgeführt werden. Zusätzlich sollte FPG noch 4 Wochen lang und HbA1c noch 3 Monate lang nach der Behandlung überwacht werden.

Wenn bei einem mit Pasireotid 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 reduziert oder die Behandlung mit Pasireotid beendet werden.

Patienten mit schlechter Blutzuckereinstellung (definiert durch HbA1c-Werte >8% bei antidiabetischer Behandlung) haben möglicherweise ein höheres Risiko, eine schwere Hyperglykämie und damit verbundene Komplikationen (z. B. Ketoazidose) 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 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 (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberfunktion wird vor Beginn der intramuskulären Anwendung von Pasireotid und nach den ersten zwei bis drei Behandlungswochen, anschließend monatlich über drei Monate der Behandlung empfohlen. Danach sollten die Leberwerte wie klinisch angemessen kontrolliert werden.

Bei Patienten die erhöhte Transaminasewerte entwickeln, sollten engmaschig 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 sollten die Patienten bis zur Wiederherstellung überwacht werden. Die Behandlung sollte nicht erneut aufgenommen werden, wenn die abnormen Leberwerte mit Pasireotid in Zusammenhang gebracht 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 die subkutane Formulierung von Pasireotid das QT-Intervall im EKG. Die klinische Relevanz dieser Verlängerung ist nicht bekannt. In den klinischen Phase-III-Studien an Akromegalie-Patienten wurden keine klinisch relevanten Unterschiede im Auftreten von QT-Verlängerungen zwischen Pasireotid zur intramuskulären Anwendung und den als Vergleichssubstanz untersuchten Somatostatin-Analoga festgestellt. Alle QT-bezogenen Ereignisse waren vorübergehend und klangen ohne therapeutische Intervention ab.

Episoden von Torsade de pointes wurden in keiner klinischen Pasireotid-Studie beobachtet.

Pasireotid 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.

Ein Ausgangs-EKG vor Einleitung der Behandlung mit Pasireotid wird empfohlen. Eine Überwachung im Hinblick auf eine Auswirkung auf das QTc-Intervall 21 Tage nach Behandlungsbeginn und danach, wenn klinisch indiziert, ist ratsam. Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie müssen vor Behandlung mit Pasireotid behoben werden und sollten während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Hypokortisolismus

Die Behandlung mit Pasireotid kann zu einer raschen Unterdrückung der ACTH- (adrenokortikotropes Hormon) Sekretion führen. In klinischen Pasireotid-Studien an Akromegalie-Patienten wurden seltene Fälle von Hypokortisolismus beschrieben.

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 (Glukokortikoid) und/oder eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Pasireotid-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 berichtet. Es wird daher zu einer Ultraschalluntersuchung der Gallenblase vor der Pasireotid-Behandlung 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.

Hypophysenhormone

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

Gerinnungsstörungen

Patienten mit signifikant erhöhter Prothrombinzeit (PT) und partieller Thromboplastinzeit (PTT) sowie Patienten unter Antikoagulantien vom Cumarin- oder Heparintyp waren von klinischen Studien mit Pasireotid ausgeschlossen, da die Sicherheit einer Kombination mit solchen Antikoagulantien nicht erwiesen ist. Falls die gleichzeitige Anwendung von Pasireotid zur intramuskulären Anwendung mit Antikoagulantien vom Cumarin- oder Heparintyp unvermeidbar ist, sollten die Patienten regelmäßig auf Veränderungen der Gerinnungsparameter (PT und PTT) überwacht und die Dosis der Antikoagulantien entsprechend angepasst werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zu erwartende pharmakokinetische Interaktionen aufgrund der Wirkungen von Pasireotid

Der Einfluss des P-gp-Inhibitors Verapamil auf die Pharmakokinetik von subkutan verabreichtem Pasireotid wurde in einer Wechselwirkungsstudie bei gesunden Freiwilligen untersucht. Es wurde keine Änderung der Pharmakokinetik (Rate oder Ausmaß der Exposition) von Pasireotid beobachtet.

Zu erwartende pharmakokinetische Interaktionen mit Auswirkungen auf andere Arzneimittel

Pasireotid könnte die relative Bioverfügbarkeit von Ciclosporin verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Pasireotid 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), Acetylcholinesterase-Inhibitoren (z. B. Rivastigmin, Physostigmin), 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 nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pasireotid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien, in denen Pasireotid subkutan verabreicht wurde, haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Pasireotid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Die Fachinformation ist bei der Behandlung mit Pasireotid unbedingt zu beachten.

Die Informationen wurden der Fachinformation zu Pasireotid entnommen [1].

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

Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pasireotid unterliegt der Verschreibungspflicht.

Die Informationen wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2].

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

Es gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im zentralen Zulassungsverfahren wurde kein Annex IV für Pasireotid erstellt.

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 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.

In Abbildung 6 sind die im EU Safety Risk Management Plan (RMP) [3][4] beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung benannt.

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen
<i>Bekannte Risiken</i>		
Hypocortismus/Cortisol Entzugssyndrom	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 	Keine
Hyperglykämie	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 	Keine
Bradykardie	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert: <ul style="list-style-type: none"> „Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 	Keine
QTc-Intervall Verlängerung	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:	Keine

	<ul style="list-style-type: none"> • „Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ • Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ • Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 	
Gallensteinleiden	<p>Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ • Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 	Keine
Hämatologische Auffälligkeiten	<p>Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 	Keine
Erhöhte Leberenzyme	<p>Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ 	Keine
Reaktionen an der Injektionsstelle	<p>Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ • Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 	Keine
Gastrointestinale Störungen	<p>Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die</p>	Keine

	Kennzeichnung angemessen kommuniziert:	
	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 	
<i>Potentielle Risiken</i>		
Klinisch signifikante GH/IGF-1-Abnahme*	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:	Keine
	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ 	
Schilddrüsenunterfunktion	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:	Keine
	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ 	
Pankreatitis	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:	Keine
	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ 	
Gerinnungsstörungen	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:	Keine
	<ul style="list-style-type: none"> Morbus Cushing: Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ Akromegalie: Keine Maßnahmen erforderlich 	
Hypotonie	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:	Keine
	<ul style="list-style-type: none"> Morbus Cushing: Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ Akromegalie: Keine Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich 	
Hypokalzämie	Dieses potentielle Risiko ergibt sich aus den Ergebnissen präklinischer Studien und wurde in klinischen Studien nicht bestätigt.	Keine

	Es sind keine Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	
Gastrointestinale Blutungen	Dieses potentielle Risiko ergibt sich aus den Ergebnissen präklinischer Studien und wurde in klinischen Studien nicht bestätigt. Es sind keine Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Keine
Potentielle Interaktionen mit Ciclosporin, Bromocriptin, Antiarrhythmika, Antidiabetika und Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ 	Keine
Off-Label-Anwendung bei Kindern und in anderen Indikationen	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ Fachinformation Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ 	Keine
Allergische Reaktionen/Immunogenität	Es sind keine Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Keine
Tumorexpansion	Es sind keine Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Keine
<i>Fehlende Informationen</i>		
Schwangerschaft und Stillzeit	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ Fachinformation Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ 	Keine
Ältere Patienten	Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:	Keine

	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ • Fachinformation Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ 	
Patienten mit Herzerkrankungen	<p>Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ • Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ • Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ 	Keine
Kinder und Jugendliche (Patienten unter 18 Jahren)	<p>Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ • Fachinformation Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ 	Keine
Patienten mit Lebererkrankungen	<p>Dieses Sicherheitsbedenken wird durch die Kennzeichnung angemessen kommuniziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ • Fachinformation Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ • Fachinformation Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ 	Keine
Langfristige Sicherheit	Es sind keine Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Keine

*Nur zutreffend für Morbus Cushing.

Abbildung 6: Maßnahmen zur Risikominimierung.

Die Informationen wurden dem CHMP Assessment Report zu Pasireotid entnommen [4].

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 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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung.

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.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden der Fachinformation [1], der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [2], dem Risk Management Plan [3] und dem CHMP Assessment Report [4] für Pasireotid entnommen.

Anmerkung: Der European Public Assessment Report liegt zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vor.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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: Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Signifor (2014).

2: European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Signifor. European Medicines Agency 2014.

3: EU Safety Risk Management Plan Pasireotide (2013).

4: European Medicines Agency. CHMP Assessment Report Signifor. European Medicines Agency 2014.