

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pasireotid (Signifor[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Akromegalie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.12.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik	19
4.2.1 Fragestellung	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	23
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	23
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	25
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	26
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	26
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	27
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	29
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	29
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	30
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	32
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	34
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	36
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	37
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	37
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	40
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	41
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	41
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	41

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	41
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	42
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	42
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	42
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	45
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	45
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	45
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	46
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	46
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	46
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	48
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	48
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	48
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	49
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	49
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	49
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	50
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	50
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	50
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	50
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	50
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	107
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	108
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	108
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	108
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	108
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	109
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	110
4.7	Referenzliste.....	110
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		111
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		113
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		114
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		115
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		116
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	39
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	42
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	43
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	43
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	44
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	44
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	46
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	47
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	47
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	49

Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 108

Tabelle 4-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 117

Tabelle 4-24 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>..... 120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	40
Abbildung 3: Design der Studie C2402.	57
Abbildung 4: Charakterisierung der Studie C2402.	59
Abbildung 5: Charakterisierung der Population der Studie C2402.....	61
Abbildung 6: Anteil Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts in Woche 24 (FAS).	62
Abbildung 7: Anteil Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts in Woche 24 – Sensitivitätsanalyse mittels LOCF (FAS)..	63
Abbildung 8: Anteil der Patient mit IGF-1-Normalisierung in Woche 24 (FAS).	63
Abbildung 9: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Tumolvolumens um mehr als 25% in Woche 24 (FAS)	65
Abbildung 10: Prozentuale Veränderung des Tumolvolumens gegenüber Baseline in Woche 24 (FAS).....	65
Abbildung 11: Auswertung AcroQoL-Fragebogen (eigene Berechnung).	67
Abbildung 12: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung in Woche 16 und 28 der Extensionsphase (Extension FAS).	68
Abbildung 13: Schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche in der Studie C2402 (Sicherheitspopulation) [12].	69
Abbildung 14: Häufige Nebenwirkungen (> 5%) (Sicherheitspopulation).	70
Abbildung 15: Studiendesign der Kernphase.	73
Abbildung 16: Studiendesign der Extensionsphase.	73
Abbildung 17: Charakterisierung der Studie C2305.	75
Abbildung 18: Charakterisierung der Population der Studie C2305.....	77
Abbildung 19: Anteil Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts in Monat 12 nach Stratum und Behandlung (FAS)...	78
Abbildung 20: Mittlerer AcroQoL Gesamtscore (± Standardfehler).	79
Abbildung 21: Anteil Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts (CAS).	80
Abbildung 22: Veränderung der Schweregrade der Akromegalie-Symptome gegenüber Baseline in Monat 12 nach Crossover (CAS).	81
Abbildung 23: Schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche in der Studie C2305 (Sicherheitspopulation) [12].	83

Abbildung 24: Häufige unerwünschte Ereignisse (> 5%) (Kernphase; Sicherheitspopulation).....	85
Abbildung 25: Schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche in der Studie C2305 nach Crossover (Sicherheitspopulation) [12].....	88
Abbildung 26: Häufige unerwünschte Ereignisse (> 5%) (nach Crossover; Crossover Analyseset).	90
Abbildung 27: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie C2402.	93
Abbildung 28: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie C2305	96
Abbildung 29: Ausmaß des Zusatznutzens.	105

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AcroQL	Acromegaly Quality of Life Questionnaire
ATG	Autogel
CAS	Crossover analysis set
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidenzintervall
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EOS	End of study (deutsch: Studienende)
FAS	Full analysis set
FPG	Fasting plasma glucose (deutsch: Nüchternblutzucker)
FU	Follow-up (deutsch: Nachbeobachtung)
GH	Growth Hormone (deutsch: Wachstumshormon)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 (deutsch: insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1)
ITT	Intention to treat
LAR	long-acting release (deutsch: langwirksame Formulierung)
LOCF	Last Observation Carried Forward
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.s.	nicht signifikant
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Pasireotid (Signifor[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pasireotid bei der 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, auf der Grundlage der Zulassungsstudien. Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Reduktion des GH-Werts auf $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und IGF-1-Normalisierung; GH-Wert $< 2,5 \mu\text{g/l}$; IGF-1-Normalisierung), Morbidität (GH-Wert $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und IGF-1-Normalisierung; GH-Wert $< 2,5 \mu\text{g/l}$; IGF-1-Normalisierung; Reduktion Tumorzellen $>25\%$; Besserung der Symptome der Akromegalie; Verringerung der Ringgröße), gesundheitsbezogene Lebensqualität (AcroQoL-Fragebogen) und Sicherheit.

Datenquellen

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien C2402 und C2305 sowie dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde [12].

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Der Bewertung wurden daher die Zulassungsstudien von Pasireotid (Signifor[®]) sowie die Feststellungen der Zulassungsbehörde zugrunde gelegt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid (Signifor[®]) erfolgte auf Grundlage zweier randomisierter kontrollierter Studien der höchsten Ergebnissicherheit (Evidenzstufe 1). Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde außerdem das Verzerrungspotential der relevanten Studien beurteilt und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse mittels Meta-Analyse war wegen unzureichender Vergleichbarkeit der Studien nicht sinnvoll.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Akromegalie wird verursacht durch die Sekretion von Wachstumshormon (GH) durch ein Hypophysen-Adenom und die daraus resultierende Überproduktion des insulinähnlichen Wachstumsfaktors-1 (IGF-1). Das klinische Erscheinungsbild der Akromegalie resultiert aus den peripheren hormonellen Wirkungen von GH und IGF-1 sowie dem lokalen Masseneffekt des Tumors. Die Sterblichkeitsrate von Patienten mit Akromegalie ist rund doppelt so hoch wie die der Normalbevölkerung und die Lebenserwartung ist im Mittel um zehn Jahre reduziert. Durch die Absenkung des GH-Werts unter 2,5 µg/l und die Normalisierung des IGF-1-Werts kann die Sterblichkeit der Akromegalie-Patienten normalisiert werden. Diese biochemische Kontrolle ist daher oberstes Therapieziel bei der Behandlung der Akromegalie. Weitere Therapieziele sind die Reduktion des Tumorumfanges und die Verbesserung der klinischen Symptome.

Die Bewertung beruht auf den beiden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien C2402 und C2305. Die Studie C2402 schloss Patienten ein, deren Erkrankung mit Octreotid oder Lanreotid unzureichend kontrolliert war. Die Population der Studie C2402 entspricht damit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pasireotid. Die Studie untersuchte zwei verschiedene Dosierungen von Pasireotid, 40 mg und 60 mg alle 28 Tage, im Vergleich zur Weiterbehandlung mit dem bisherigen Somatostatin-Analogen. In der Studie C2305 wurde Pasireotid mit Octreotid in medikamentös naiven Patienten verglichen. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pasireotid sind insbesondere die Ergebnisse jener Patienten der Studie C2305 relevant, die wegen eines fehlenden Ansprechens am Ende der Kernphase der Studie von Octreotid zu Pasireotid wechselten.

In Studie C2402 führte die Therapie mit Pasireotid 40 mg und Pasireotid 60 mg zur Absenkung des GH-Werts unter 2,5 µg/l und zur Normalisierung des IGF-1-Werts bei 15,4% bzw. 20% der Patienten gegenüber 0% in der Kontrollgruppe ($p = 0,0006$ und $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten mit einem normalisierten IGF-1-Wert war in den Pasireotid-Gruppen mit 26% bzw. 25% für Pasireotid 40 mg und 60 mg gegenüber 0% in der Kontrollgruppe signifikant größer ($p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten mit einem GH-Wert unter 2,5 µg/l war ebenfalls in beiden Pasireotid-Gruppen signifikant höher als in der Kontrollgruppe (35% bzw. 43% für Pasireotid 40 mg und 60 mg gegenüber 13% für die Kontrolle; $p = 0,0024$ bzw. $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Extensionsphase zur biochemischen Kontrolle (Pasireotid 40 mg: 22,5%; Pasireotid 60 mg: 41,7%) belegen die Dauerhaftigkeit des Behandlungseffekts. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Patienten im Mittel zuvor bereits seit mehr als 6 Jahren erfolglos mit anderen Therapien behandelt wurden. Die Hypophyse befindet sich in direkter Nähe zu wichtigen Strukturen wie der Kreuzung der Sehnerven, der Kranial-Nerven und der inneren Karotis-Arterie. Durch das

Wachstum des Adenoms können an der Hypophyse und in diesen Strukturen schwerwiegende Schäden auftreten. Die Reduktion des Tumorumfanges ist daher ein wichtiges Therapieziel. Klinisch relevant ist eine Reduktion des Tumorumfanges um mehr als 20%. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Tumorumfanges um mehr als 25% betrug in der Studie C2402 18,5% für Pasireotid 40 mg, 10,8% für Pasireotid 60 mg und nur 1,5% für die Kontrolle ($p = 0,0007$ bzw. $p = 0,0245$). Pasireotid bewirkte eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AcroQoL-Fragebogen): Für Pasireotid 40 mg waren diese für die AcroQoL-Subskala „Physical“ signifikant. Für Pasireotid 60 mg wurde eine signifikante Verbesserung für die Subskalen „Physical“, „Psychological - Appearance“ und den Gesamtscore ermittelt. Für die Kontrollgruppe und zwischen den Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

In der Studie C2305 betrug der Anteil der Patienten mit einem GH-Wert unter $2,5 \mu\text{g/l}$ und IGF-1-Normalisierung 31,3% im Pasireotid-Arm gegenüber 19,2% im Octreotid-Arm ($p = 0,007$). Das Tumorumfang, die Symptome und die Lebensqualität besserten sich in beiden Gruppen. Nach dem Crossover erreichten 17,3% der mit Pasireotid behandelten Patienten eine biochemische Kontrolle gegenüber 0% der Patienten in der Octreotid-Gruppe. Bei den Patienten, die zu Pasireotid gewechselt waren, war die prozentuale Abnahme des Tumorumfanges größer (24,7%) als bei Patienten, die zu Octreotid gewechselt waren (17,9%). Zudem wurden für Patienten unter der Behandlung mit Pasireotid eine Verbesserung der Symptome festgestellt.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

Mit Ausnahme häufiger auftretender Hyperglykämien ist das Sicherheitsprofil von Pasireotid mit dem anderer Somatostatin-Analoga vergleichbar. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit sind in der folgenden Abbildung dargestellt. Zusammenfassend liegt für Pasireotid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analagon unzureichend kontrolliert sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Endpunktkategorie	Pasireotid versus Kontrolle	Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt		
Mortalität		
Biochemische Kontrolle (GH < $2,5 \mu\text{g/l}$ und IGF-1-Normalisierung)	<u>Studie C2402</u> Pasireotid 40 mg: 15,4% vs. 0%, OR 16,63 (95% CI [3,32 – unendlich]), $p = 0,0006$ Pasireotid 60 mg: 20% vs. 0%, OR 23,03 (95% CI [4,72 – unendlich]), $p < 0,0001$	Ausmaß erheblich
	<u>Studie C2305</u>	

Pasireotid: 31,3% vs. 19,2%, OR 1,942
(95% CI [1,190 - 3,168], p = 0,007)

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid: 17,3% (14/81) (95% CI [9,8 – 27,2]) versus Octreotid 0% (0/38)

IGF-1-Normalisierung

Studie C2402

Pasireotid 40 mg: 24,6% vs. 0%, OR
30,12 (95% CI [6,28 – unendlich]), p <
0,0001

Pasireotid 60 mg: 26,2% vs. 0% OR
32,66 (95% CI [6,84 – unendlich]), p <
0,0001

Studie C2305

Pasireotid: 38,6% vs. 23,6%, OR 2,087
(95% CI [1,316 - 3,308], p = 0,002)

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid 27,2% (22/81) (95% CI [17,9
– 38,2]) versus Octreotid 5,3% (2/38)
(95% CI [0,6 - 17,7])

GH-Wert < 2,5 µg/l

Studie C2402

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

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

Studie C2305

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

Studie C2305 nach Crossover

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

Wahrscheinlichkeit: mittel¹

Morbidität

Biochemische Kontrolle

Siehe Mortalität

Siehe Mortalität

(GH < 2,5 µg/l und IGF-1-

Normalisierung)

IGF-1-Normalisierung	<i>Siehe Mortalität</i>	<i>Siehe Mortalität</i>
GH-Wert < 2,5 µg/l	<i>Siehe Mortalität</i>	<i>Siehe Mortalität</i>
Reduktion Tumorzellen > 25%	<u>Studie C2402</u> Pasireotid 40 mg: 18,5% vs. 1,5%, OR 15,33 (95% CI [2,14 – 675,9]), p = 0,0007 Pasireotid 60 mg: 10,8% vs. 1,5%, OR 8,20 (95% CI [1,01 – 379,7]), p = 0,0245	Ausmaß: beträchtlich
Veränderung Tumorzellen (SD)	<u>Studie C2305</u> Pasireotid: -987,1 mm ³ (2448,1 mm ³) vs. -801 mm ³ (1676,62 mm ³) (Differenz: - 185,9 mm ³ , p = 0,838) <u>Studie C2305 nach Crossover</u> Pasireotid -24,7% (25,20) versus Octreotid -17,9% (27,80) Wahrscheinlichkeit: hoch	
Symptome der Akromegalie ⁶	<u>Studie C2402</u> Keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Wahrscheinlichkeit: mittel ² <u>Studie C2305</u> Keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. <u>Studie C2305 nach Crossover³</u> Pasireotid: Kopfschmerz: -0,3 (0,77) Fatigue: -0,1 (0,93) Schweißausbrüche: -0,0 (0,74) Parästhesie: -0,1 (0,85) Arthralgie: -0,1 (0,60) Octreotid:	

Kopfschmerz: 0,3 (0,88)

Fatigue: 0,0 (0,90)

Schweißausbrüche: -0,0 (0,82)

Parästhesie: 0,1 (0,83)

Arthralgie: 0,1 (0,62)

Ringgröße: Kein relevanten

Unterschiede zwischen den

Behandlungsarmen

Wahrscheinlichkeit: hoch

**Gesundheitsbezogene
Lebensqualität**

AcroQoL-Fragebogen	<u>Studie C2402</u>	Ausmaß: beträchtlich
--------------------	---------------------	----------------------

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

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

Veränderung Physical (SE)	Pasireotid 40 mg: 5,6 (2,36) (95% CI [1,0 -10,26]), $p^4 = 0,0183$; $p^5 = 0,2206$
---------------------------	---

	Pasireotid 60 mg: 5,8 (2,41) (95% CI [1,0 -10,51]), $p^4 = 0,0179$; $p^5 = 0,2095$
--	---

Veränderung Physiological - Appearance (SE)	Pasireotid 40 mg: 3,1 (2,33) (95% CI [-1,5 - 7,68]), $p^4 = 0,1884$; $p^5 = 0,4727$
---	--

	Pasireotid 60 mg: 4,8 (2,39) (95% CI [0,1 - 9,49]), $p^4 = 0,0470$; $p^5 = 0,2148$
--	---

Veränderung Personal Relationships (SE)	Pasireotid 40 mg: -0,3 (2,71) (95% CI [-5,7 - 5,04]), $p^4 = 0,9072$; $p^5 = 0,7379$
---	---

	Pasireotid 60 mg: 4,3 (2,75) (95% CI [-1,1 - 9,71]), $p^4 = 0,1207$; $p^5 = 0,3436$
--	--

Studie C2305

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

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

Studie C2305 nach Crossover

Keine signifikanten Veränderungen

Wahrscheinlichkeit: mittel²

Nebenwirkungen

UE	<u>Studie C2402</u>	Größerer Schaden, Ausmaß: gering		
	Pasireotid 40 mg: 92,1%			
	Pasireotid 60 mg: 85,5%			
	Kontrolle: 74,2%			
	<u>Studie C2305</u>			
	Pasireotid: 94,4%			
	Octreotid: 90,6%			
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>			
	Pasireotid: 95,1%			
	Octreotid: 89,5%			
	Grad 3 oder 4 UE		<u>Studie C2402</u>	
			Pasireotid 40 mg: 17,5%	
Pasireotid 60 mg: 19,4%				
Kontrolle: 7,6%				
<u>Studie C2305</u>				
Pasireotid: 35,4%				
Octreotid: 25,6%				
<u>Studie C2305 nach Crossover</u>				
Pasireotid: 28,4%				
Octreotid: 21,1%				
SUE		<u>Studie C2402</u>		
		Pasireotid 40 mg: 9,5%		
	Pasireotid 60 mg: 3,2%			
	Kontrolle: 4,5%			
	<u>Studie C2305</u>			
	Pasireotid: 19,7%			
	Octreotid: 15,0%			

	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 9,9%
	Octreotid: 15,8%
Abbruch wegen UE	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 4,8%
	Pasireotid 60 mg: 6,5%
	Kontrolle: 0%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 9,0%
	Octreotid: 5,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 16,0%
	Octreotid: 0%
Hyperglykämie-assoziierte Ereignisse	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 66,7%
	Pasireotid 60 mg: 61,3%
	Kontrolle: 30,3%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 63,5%
	Octreotid: 25,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 67,9%
	Octreotid: 21,1%
Diarrhö	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 15,9%
	Pasireotid 60 mg: 19,4%
	Kontrolle: 4,5%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 39,9%
	Octreotid: 45,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>

	Pasireotid: 29,6%
	Octreotid: 21,1%
Übelkeit	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 6,3%
	Pasireotid 60 mg: 6,5%
	Kontrolle: 3,0%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 19,1%
	Octreotid: 25,6%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 11,1%
	Octreotid: 7,9%
	Wahrscheinlichkeit: hoch
Gallenblasen-assoziierte Ereignisse	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 12,7%
	Pasireotid 60 mg: 14,5%
	Kontrolle: 16,7%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 39,9%
	Octreotid: 42,8%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 24,7%
	Octreotid: 18,4%

(1) Herabstufung der Ergebnissicherheit trotz der Vorliegens gleichgerichteter Ergebnisse zweier Studien der Evidenzstufe I aufgrund der Verwendung von Surrogatendpunkten.

(2) Herabstufung der Ergebnissicherheit subjektiv erfasster Ergebnisse aufgrund der unvollständigen Verblindung der Studie C2402.

(3) Veränderung (SD) nach 12 Monaten gegenüber Baseline.

(4) Differenz zwischen den Zeitpunkten.

(5) Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

(6) Die Symptome der Akromegalie wurden mittels einer 5-Punkt Skala (0 = keine, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = schwer, 4 = sehr schwer) erfasst.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur

Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabelischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

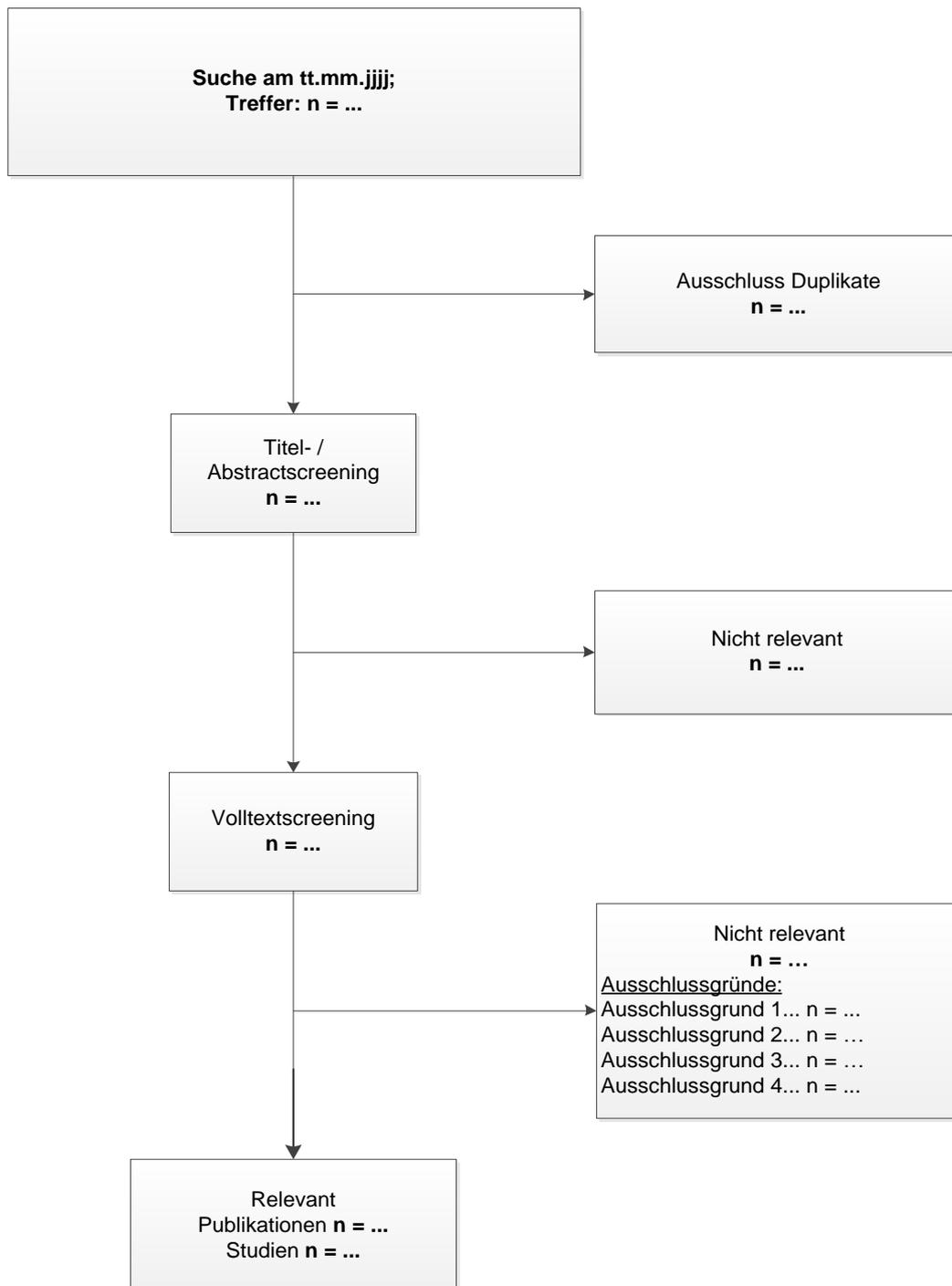


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellich dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabelische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabelliche Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabelische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabelische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabelischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabelischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabelische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabelliche Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabelischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein / unk>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf

den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Hintergrund

Pasireotid (Signifor®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V). Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses fordert vom pharmazeutischen Unternehmer den Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (§ 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Vorzulegen sind hierzu die „Studienberichte einschließlich Studienprotokollen zu Zulassungsstudien sowie alle im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt worden sind“, sowie die Dokumente der Zulassungsbehörden (Anlage 2 VerfO). Damit fordert die Verfahrensordnung die Vorlage jener Nachweise, die gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ausdrücklich nicht vorgelegt werden müssen. Die Verfahrensordnung verstößt mit dieser Forderung gegen das höherrangige Recht des § 35a SGB V und ist insoweit unwirksam. Die Novartis Pharma GmbH weist daher darauf hin, dass sie wegen des Verstoßes der Verfahrensordnung gegen § 35a SGB V nicht dazu verpflichtet ist, Angaben

zum Ausmaß des Zusatznutzens zu machen. Die folgenden Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens erfolgen nur unter entsprechendem Vorbehalt und zum Zweck der Vollständigkeit des Dossiers.

4.4.2.2 Fragestellung

Die seltene Erkrankung Akromegalie wird verursacht durch die Sekretion von Wachstumshormon (GH) durch ein Hypophysen-Adenom und die daraus resultierende Überproduktion des insulinähnlichen Wachstumsfaktors-1 (IGF-1). GH entfaltet seine Wirkung entweder direkt oder wirkt indirekt über den Faktor IGF-1 [10]. Die Symptome der Erkrankung sind vielfältig und umfassen sowohl anatomische Veränderungen als auch Schädigungen des Herz-Kreislaufsystems und Stoffwechselstörungen. Durch die Volumenzunahme des Tumors kann es darüber hinaus zu Kompressionsschäden im zentralen Nervensystem kommen. Bei rund einem Drittel der Patienten in Deutschland wird keine biochemische Kontrolle der Erkrankung erreicht [1]. Unzureichend behandelt führt die Akromegalie zu einer erhöhten Sterblichkeit, welche sich in einer im Mittel um 10 Jahre verkürzten Lebenserwartung ausdrückt. Eine Normalisierung der GH- und IGF-1-Werte führt dagegen zu einer Normalisierung der Sterblichkeit [2]. Die Therapieziele bei der Behandlung der Akromegalie sind das Erreichen und Beibehalten einer biochemischen Kontrolle der GH- und IGF-1 Werte, die Verringerung des Tumorumfanges und die Verbesserung der klinischen Symptome [3].

Das Ziel dieses Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid (Signifor®). Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Es werden entsprechend dem Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: 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 [11].

4.4.2.3 Eingeschlossene Studien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pasireotid (Signifor®) zur Behandlung der Akromegalie wurde in den beiden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien C2402 und C2305 untersucht. Die Studien C2402 und C2305 sind die zulassungsbegründenden Studien [12]. Beide Studien wurden mit finanzieller Unterstützung von Novartis (Sponsor) durchgeführt. In die Studie C2402 wurden erwachsene Akromegalie-Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie eingeschlossen. Die Studienpopulation entspricht damit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Signifor®. In die Studie C2305 wurden erwachsene Patienten mit aktiver Akromegalie ohne vorherige Arzneimitteltherapie dieser Erkrankung eingeschlossen. Das Studienprotokoll ermöglichte im Anschluss an die Hauptphase Patienten mit

unzureichend kontrollierter Erkrankung einen Wechsel des Behandlungsarms („Crossover“), weshalb die Studie ebenfalls für die oben genannte Fragestellung relevant ist.

Die medikamentösen Therapieoptionen der Akromegalie umfassen gegenwärtig Somatostatin-Analoga, GH-Rezeptor-Antagonisten und Dopamin-Agonisten. In der Studie C2305 wurde Pasireotid mit dem Somatostatin-Analagon Octreotid verglichen. Octreotid ist für diese Indikation zugelassen und neben Lanreotid die medikamentöse Standardtherapie der Akromegalie [3, 12]. Octreotid wird daher als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Pasireotid zur Therapie medikamentös nicht vorbehandelter Patienten mit Akromegalie angesehen. In der Studie C2402 wurde Pasireotid mit der fortgesetzten Behandlung mit Octreotid oder Lanreotid verglichen. Für Patienten, die unter der Behandlung mit einem Somatostatin-Analagon unzureichend kontrolliert sind, stehen als Alternativen zur Weiterbehandlung mit Octreotid oder Lanreotid der GH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant und Dopamin-Agonisten (z.B. Bromocriptin, Quinagolid, Cabergolin) zur Verfügung. Pegvisomant ist für diese Indikation zugelassen¹³. Pegvisomant ist ein Antagonist der peripheren Wirkungen von GH und blockiert die IGF-1-Bildung, es reduziert aber weder die GH-Werte noch unterdrückt es das Wachstum des Tumors. Als Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Erreichens des obersten Therapieziels biochemische Kontrolle (GH < 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung) und einer klinisch relevanten Reduktion des Tumorumfanges ist Pegvisomant daher nicht zweckmäßig. Bromocriptin ist für die Indikation zugelassen¹⁴, allerdings wurde es in der medizinischen Praxis durch den Dopamin-Agonisten der zweiten Generation Cabergolin abgelöst und seit kurzem bestehen zudem erhebliche Sicherheitsbedenken gegen diesen Wirkstoff aufgrund schwerer, in einigen Fällen tödlicher, Nebenwirkungen in einer anderen Indikation [13]. Cabergolin ist nur für prolaktinbildende Hypophysenadenome [14] zugelassen und seine Wirksamkeit und Sicherheit wurde bisher nicht in randomisierten klinischen Studien untersucht. Quinagolid ist nur für die Behandlung der Hyperprolaktinämie zugelassen¹⁵ und es liegen nur wenige klinische Daten zu diesem Wirkstoff vor. Dopamin-Agonisten werden mit dem Risiko einer Funktionsstörung der Herzklappen in Verbindung gebracht, was

¹³ Pegvisomant ist zugelassen zur Behandlung der Akromegalie bei Patienten, bei denen Operation und/oder Strahlentherapie nicht den gewünschten Behandlungserfolg erzielten und bei denen eine adäquate medikamentöse Behandlung mit Somatostatinanaloga die IGF-I-Konzentration nicht normalisierte bzw. nicht vertragen wurde [17].

¹⁴ Bromocriptin ist zugelassen zusätzlich zur chirurgischen Therapie oder Strahlentherapie; in bestimmten Fällen kann Bromocriptin auch allein angewendet werden [16].

¹⁵ Hyperprolaktinämie unbekannter Ursache oder als Folge eines Prolaktin-sezernierenden Mikro- oder Makroadenoms der Hypophyse [15].

insbesondere in einer Patientenpopulation mit kardiologischen Komorbiditäten wie der linksventrikulären Hypertrophie von Bedeutung ist. Daher werden Dopamin-Agonisten nicht breit eingesetzt [13]. Dopamin-Agonisten kommen daher aufgrund der beschränkten Zulassungen, der fehlenden Evidenz und der Sicherheitsbedenken ebenfalls nicht als Vergleichstherapie für Pasireotid in Betracht.

4.4.2.4 Berücksichtigte Endpunkte

Die Akromegalie ist eine chronische Erkrankung, die in der Regel nicht akut tödlich verläuft. Langfristig führt die Akromegalie jedoch zu einer Verdopplung der standardisierten Mortalitätsrate (SMR) und zu einer Reduktion der mittleren Lebenserwartung um rund 10 Jahre [2, 4]. Ursache der erhöhten Mortalität und der ihr zugrundeliegenden Morbidität ist der dauerhafte GH- und IGF-1-Überschuss. Er führt zu kardio- und zerebrovaskuläre Ereignissen und weiteren Komorbiditäten wie Glukoseintoleranz und Diabetes, gonadale Dysfunktion, Schlafapnoe, Neubildungen des Colons, Störungen der Atemfunktion sowie Knochen- und Gelenkerkrankungen [5]. Durch eine Absenkung des GH-Werts unter 2,5 µg/l und eine Normalisierung des IGF-1-Werts kann die erhöhte Sterblichkeit auf das normale Niveau zurückgeführt werden: Für Patienten mit einem GH-Wert größer 2,5 µg/l beträgt die SMR 1,9 (95% CI 1,5 - 2,4), wohingegen sich die SMR der Patienten mit einem GH-Wert unter 2,5 µg/l an die Mortalität der Normalbevölkerung angleicht (SMR 1,1 [95% CI 0,9 – 1,4]). Ein dauerhaft erhöhter IGF-1-Wert ist mit einer SMR von 2,5 (95% CI 1,6 – 4,0) assoziiert. Die Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts bewirkt eine Normalisierung der Mortalität (SMR 1,1 [95% CI 0,9 – 1,4]) [4]. Die biochemische Kontrolle (GH < 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung) führt somit zu einer erheblichen Absenkung der Morbidität und Mortalität der Erkrankung. Eine vergleichende Studie mit dem Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben wäre wegen der sehr langen erforderlichen Studiendauer aus ethischen und praktischen Gründen nicht durchführbar. Daher wird die Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und die IGF-1-Normalisierung als valider patientenrelevanter Surrogatparameter [4] für die Morbidität und Mortalität in die Bewertung eingeschlossen. Novartis folgt damit der Bewertungspraxis des Gemeinsamen Bundesausschusses, der in einer vergleichbaren Nutzenbewertung die dauerhafte Senkung eines pathologisch erhöhten Hormonspiegels als patientenrelevant bewertet hat [18].

Die Hypophyse befindet sich in direkter Nähe zu wichtigen Strukturen wie der Kreuzung der Sehnerven, der Kranial-Nerven und der inneren Karotis-Arterie. Durch das Wachstum des Adenoms können an der Hypophyse und in diesen Strukturen schwerwiegende Schäden auftreten. Klinisch relevant ist eine Reduktion des Tumorumfanges um mehr als 20% [6]. Die Reduktion des Tumorumfanges um mehr als diesen Schwellenwert wurde daher als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzenbewertung mit einbezogen.

In die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
 - Anteil der Patienten mit einer biochemischen Kontrolle, definiert als Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l und Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts
 - Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l
 - Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des IGF-1-Werts
- Morbidität
 - Anteil der Patienten mit einer biochemischen Kontrolle, definiert als Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l und Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts
 - Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l
 - Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des IGF-1-Werts
 - Klinisch relevante Reduktion des Tumorzvolumen um > 25%
 - Symptome der Akromegalie¹⁶: Kopfschmerz, Fatigue, übermäßige Schweißsekretion, Taubheitsgefühle (Parästhesie) sowie Knochen- und Gelenkschmerzen (Osteoarthralgie)
 - Ringgröße als Messwert der Folgen des IGF-1-assoziierten übermäßigen Knochen- und Knorpelwachstums
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Acromegaly Quality of Life (AcroQoL): gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den validierten Fragebogen AcroQoL [7, 8]
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)

¹⁶ Die Symptome der Akromegalie wurden mittels einer 5-Punkt Skala (0 = keine, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = schwer, 4 = sehr schwer) erfasst.

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 bzw. 4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Häufige unerwünschte Ereignisse (Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse¹⁷
 - Hyperglykämie
 - Gastrointestinale Ereignisse (Diarrhö, Übelkeit)
 - Gallenblasen-assoziierte Ereignisse

4.4.2.5 Studie C2402

Die Studie C2402 war eine multizentrische, randomisierte, dreiarmlige Studie im Parallelgruppendesign zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von doppelblind verabreichtem Pasireotid 40 mg und Pasireotid 60 mg im Vergleich zu unverblindet appliziertem Octreotid oder Lanreotid bei Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie. Als unzureichend kontrollierte Patienten waren Patienten definiert, bei denen die mittleren GH-Konzentration bei einem 5-Punkte-Profil über einen Zeitraum von 2 Stunden bei $>2,5 \mu\text{g/l}$ lag und der geschlechts- und altersadjustierte IGF-1-Wert $>1,3 \times \text{ULN}$ betrug.

Die Studie bestand aus zwei Abschnitten: einer 24-wöchigen Kernphase („Core Phase“) und einer optionalen Extensionsphase („Extension Phase“). Nach einer vierwöchigen Screening-Periode, in der die Eignung der Patienten entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurde, erfolgte eine 1:1:1 Randomisierung auf entweder Pasireotid 40 mg, Pasireotid 60 mg oder auf dasselbe Somatostatin-Analoga wie vor der Randomisierung. Die Dosis von Octreotid im Kontrollarm betrug 30 mg, die von Lanreotid 120 mg. Alle Wirkstoffe wurden zulassungskonform eingesetzt. Die Gesamtdauer der Behandlung war 24 Wochen. Einschließlich der Screening-Phase dauerte die Studie 28 Wochen. Nach Ende der 24-wöchigen Kernphase konnten Patienten mit biochemischer Kontrolle in den Pasireotid-Armen die Behandlung fortsetzen. Patienten ohne biochemische Kontrolle konnten eine Therapie mit Pasireotid 60 mg beginnen. Patienten, die im Kontrollarm keine biochemische Kontrolle

¹⁷ Typische unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer Somatostatin-Analoga-Therapie.

erreicht hatten, erhielten die Möglichkeit eine Pasireotid Therapie zu beginnen, solche mit biochemischer Kontrolle konnten ihre Therapie außerhalb der Studie fortsetzen (Abbildung 3).

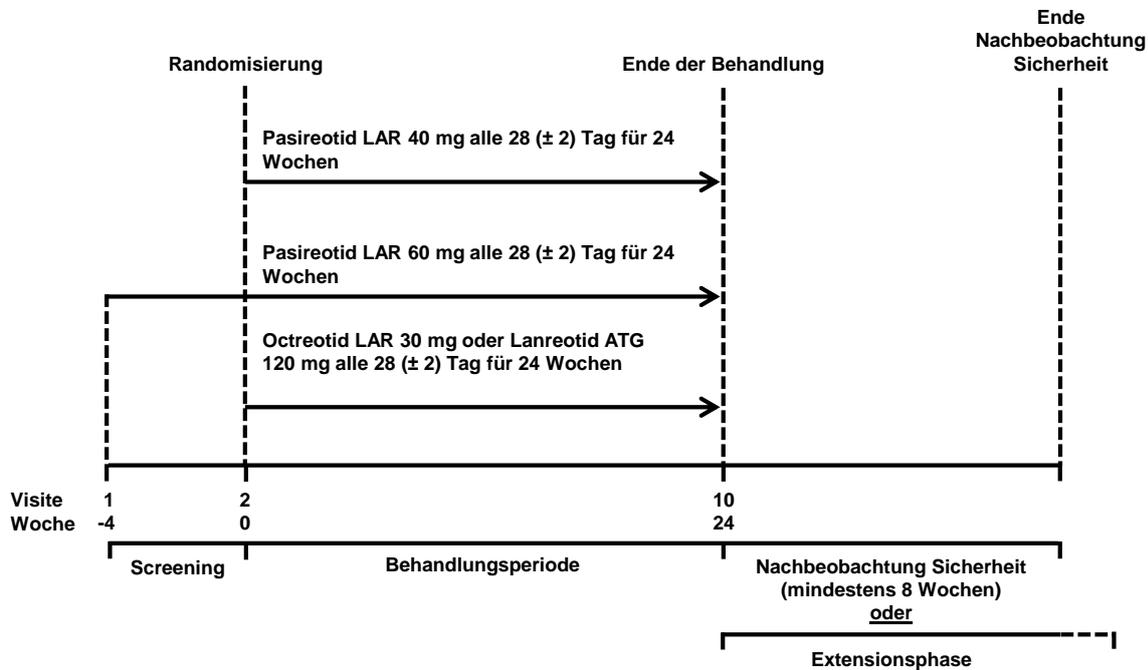


Abbildung 3: Design der Studie C2402.

Abbildung 4 charakterisiert die Studie C2402 und die untersuchten Interventionen.

Charakteristikum	Beschreibung
Studiendesign	Randomisierte aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie
Population	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie ^a
Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Pasireotid 40 mg (N = 65) Pasireotid 60 mg (N = 65) Aktive Kontrolle ^b (N = 68)
Studiendauer	24 Wochen
Ort und Zeitraum der Durchführung	72 Studienzentren in 18 Ländern davon 38 in Europa und 7 in den USA. Erster eingeschlossener Patient: 19. Juli 2010 Cut-off-Date: 22. Januar 2013 Cut-off-Date der Zwischenanalyse der Extensionsphase: 03. Juli 2013

Primärer Endpunkt; Primärer Endpunkt:

sekundäre Endpunkte Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts auf $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und einer Normalisierung des IGF-1-Werts (alters- und geschlechtsadjustiert) in Woche 24

Vollständiges Ansprechen: $\text{GH} < 2,5 \mu\text{g/l}$ und $\text{IGF-1} \leq \text{ULN}$

Partielles Ansprechen: kein vollständiges Ansprechen und $\text{GH} < 5 \mu\text{g/l}$ und $\text{IGF-1} \leq 1,3 \times \text{ULN}$

Kein Ansprechen: weder vollständiges noch partielles Ansprechen

Sekundäre Endpunkte:

- Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und einer Normalisierung von IGF-1 (alters- und geschlechtsadjustiert) in Woche 12
- Reduktion des GH-Werts auf $< 2,5 \mu\text{g/l}$ in Woche 12 und 24
- Normalisierung des IGF-Werts in Woche 12
- Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts auf $< 1 \mu\text{g/l}$ und einer Normalisierung des IGF-1-Werts (alters- und geschlechtsadjustiert) in Woche 12 und 24
- Reduktion des GH-Werts auf $< 1 \mu\text{g/l}$ in Woche 12 und 24
- Tumolvolumenreduktion um $>25\%$ in Woche 24
- Prozentuale Veränderung des Tumolvolumens gegenüber Baseline in Woche 24
- Veränderung der Symptome der Akromegalie (Ringgröße, Kopfschmerz, Fatigue, Schweißsekretion, Parästhesie und Osteoarthralgie)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AcroQL-Fragebogen)
- Sicherheit und Verträglichkeit von Pasireotid 40 mg und 60 mg

Pharmakokinetik von Pasireotid 40 mg und 60 mg

Intervention	Pasireotid 40 mg alle 28 (± 2) Tage für 24 Wochen	Pasireotid 60 mg alle 28 (± 2) Tage für 24 Wochen
Vergleich	Octreotid 30 mg oder Lanreotid 120 mg alle 28 (± 2) Tage für 24 Wochen	
Begleitmedikation	<u>Nicht</u> erlaubte Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • Andere Prüfärzneimittel und Therapien • Arzneimittel mit Einfluss auf die GH- und IGF-1 Konzentration • Arzneimittel, die eine QT-Zeit-Verlängerung bewirkten Der Einsatz von Antikoagulantien und ein Wechsel der Begleitmedikation musste vermieden werden.	

(a) Die Patienten mussten zuvor mindestens 24 Wochen lang mit Octreotid 30 mg oder Lanreotid 120 mg

behandelt worden sein.

(b) Octreotid oder Lanreotid

AcroQL: Acromegaly Quality of Life Questionnaire; GH: Growth hormone (deutsch: Wachstumshormon);

IGF-1: Insulin-like growth factor 1 (deutsch: insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1); ULN: upper limit of normal (deutsch: Obergrenze Normalbereich).

Abbildung 4: Charakterisierung der Studie C2402.

Verzerrungspotential

Bei der Studie C2402 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte mithilfe eines Interactive Voice Response bzw. Interactive Web Response Systems. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird somit als niedrig eingestuft. In der Studie erfolgte keine vollständige Verblindung hinsichtlich der Studienmedikation. Daher wird das Verzerrungspotential der subjektiven Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptome der Akromegalie als hoch bewertet. Bei den restlichen Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet, da diese mittels labordiagnostischen bzw. bildgebenden Verfahren erhoben wurden und damit unabhängig von der subjektiven Beurteilung durch den Patienten bzw. den Prüfarzt sind.

Studienpopulation

In die Studie C2402 wurden erwachsene Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie¹⁸ eingeschlossen. Weiterhin musste bei den Patienten ein Mikro- oder Makroadenom der Hypophyse diagnostiziert worden sein und eine Vorbehandlung mit Octreotid oder Lanreotid über eine Dauer von mindestens 6 Monate erfolgt sein. Die Studienpopulation entspricht damit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pasireotid.

Zwischen 17. Dezember 2010 und 6. August 2012 wurden insgesamt 198 Patienten randomisiert, um entweder 40 mg Pasireotid einmal alle 28 Tage (n = 65), 60 mg Pasireotid einmal alle 28 Tage (n = 65) oder eine aktive Kontrolle mit 30 mg Octreotid oder 120 mg Lanreotid einmal alle 28 Tage (n = 68) zu erhalten. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Vorbehandlung (Octreotid, Lanreotid) und GH-Wert ($> 2,5 \mu\text{g/l}$ und $\leq 10 \mu\text{g/L}$; $> 10 \mu\text{g/L}$). Von den 198 randomisierten Patienten erhielten 6 Patienten keine Studienmedikation. Bis Woche

¹⁸ Definition: Mittlere GH-Konzentration über 2 Stunden $> 2,5 \mu\text{g/L}$ (5-Punkt-Profil) und geschlechts- und altersadjustierter IGF-1 $> 1,3 \times$ Obergrenze für die Normalwerte (upper limit of normal, ULN)

24 traten ereigneten sich folgende Studienabbrüche: 6 Patienten (9,2%) der Pasireotid-(40mg)-Gruppe, 8 Patienten (12,3%) der Pasireotid-(60mg)-Gruppe und 3 Patienten (4,4%) der Kontrollgruppe. Die Patientencharakteristika zum Studienbeginn (Baseline) sind in Abbildung 5 dargestellt. Insgesamt waren die Charakteristika zwischen den drei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Mehrheit der Patienten in allen Gruppen waren Kaukasier. Das mittlere Alter betrug 42,9 Jahre in der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe, 45,8 Jahre in der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe und 46,2 Jahre in der Kontrollgruppe. Die Patienten waren vor Eintritt in die Studie schon sehr lange (Durchschnitt > 6 Jahre, Maximum 30 Jahre) in Behandlung, ohne dass eine biochemische Kontrolle erreicht wurde.

	Pasireotid 40 mg (N = 65)	Pasireotid 60 mg (N = 65)	Kontrolle (N = 68)
Alter (Jahre)	46,0 (18,0 – 90,0)	45,0 (20,0 – 83,0)	46,5 (18,0 – 74,0)
Frauen	58,5%	53,8%	55,9%
Ethnische Herkunft			
Weiße	81,5%	80,0%	82,4%
Schwarze	4,6%	12,3%	5,9%
Asiaten	4,6%	1,5%	0
Andere	6,2%	4,6%	10,3%
Indianer	3,1%	1,5%	1,5%
Zeit seit der Diagnose (Monate)	50,0 (10,1 – 336,9)	54,5 (7,9 – 356,6)	53,8 (8,1 – 357,4)
Hypophysen-Operation	76,9%	63,1%	60,3%
Zeit seit der Operation (Monate)	32,0 (3,5 – 336,9)	66,0 (20,5 – 228,8)	43,7 (5,1 – 239,7)
Strahlentherapie	3,1%	3,1%	7,4%
GH-Konzentration (µg/l)	17,6 (35,75)	12,1 (21,76)	9,5 (12,02)
IGF-1 Konzentration (x	2,6 (1,05)	2,8 (1,13)	2,9 (1,10)

ULN)

Angabe in Median (Spannweite), prozentualer Anteil oder Mittelwert (Standardabweichung); GH: Wachstumshormon; IGF-1: insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; ULN: upper limit of normal (deutsch: Obergrenze für die Normalwerte).

Abbildung 5: Charakterisierung der Population der Studie C2402.

Ergebnisse

a) Biochemische Kontrolle

Die Studie C2402 erreichte ihren primären Endpunkt mit einem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von Pasireotid 40 mg und Pasireotid 60 mg gegenüber der Kontrolle. Der Anteil Patienten mit einem GH-Wert $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und normalisiertem IGF-1-Wert in Woche 24 (vollständiges Ansprechen) betrug 15,4% in der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe, 20,0% in der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe und 0% in der Kontrollgruppe (Abbildung 6).

Kategorie	Pasireotid 40 mg (N = 65)	Pasireotid 60 mg (N = 65)	Kontrolle (N = 68)
n (%)	10 (15,4)	13 (20,0)	0
95% CI	[7,63 - 26,48]	[11,10 - 31,77]	[0 - 5,28]
Odds Ratio (OR) gegenüber Kontrolle	16,63	23,03	
95% CI	[3,32 - unendlich]	[4,72 - unendlich]	
97,5% CI	[2,58 - unendlich]	[3,70 - unendlich]	
p-Wert*	0,0006	<0,0001	
Adjustierter p-Wert**	0,0006	<0,0001	

Das 95% Konfidenzintervall des prozentualen Anteils war zweiseitig und wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Die 95% und 97,5% Konfidenzintervalle der Odds Ratio waren zweiseitig und wurden mittels stratifizierter exakter logistischer Regression mit der Behandlung als Kovariable und den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung als Stratifizierungsvariablen berechnet.

Die Stratifizierung erfolgte nach Vorbehandlung (Octreotid, Lanreotid) und GH-Werten bei der ersten Visite

(> 2,5 µg/l und ≤ 10 µ/L; > 10 µ/L)

*Der p-Wert war einseitig und wurde mittels stratifizierter exakter logistischer Regression berechnet.

** Berechnung des adjustierten p-Werts basierend auf der getrimmten Version des gewichteten Simes-Test.

Vorzeitige Studienabbrecher wurden als Non-Responder gewertet.

Abbildung 6: Anteil Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts in Woche 24 (FAS)¹⁹.

Sensitivitätsanalyse: Fehlende Daten für Studienabbrecher wurden durch Fortführung der zuletzt erhobenen Messwerte während der Behandlung bis zum Studienende mittels der LOCF-Methode ergänzt. Die Ergebnisse stimmten mit denen der Primäranalyse überein: die Ansprechrate war 16,9% für Pasireotid 40 mg, 23,1% für Pasireotid 60 mg und 0% für die Kontrolle. Die Differenz zwischen Pasireotid und der Kontrolle war für beide Dosierungen statistisch signifikant.

	Pasireotid 40 mg (N = 65)	Pasireotid 60 mg (N = 65)	Kontrolle (N = 68)
n (%)	11 (16,9)	15 (23,1)	0
95% CI	[8,76 - 28,27]	[13,53 - 35,19]	[0 - 5,28]
Odds Ratio (OR) gegenüber Kontrolle	19,00	28,35	
95% CI	[3,83 - unendlich]	[5,86 - unendlich]	
97,5% CI	[2,98 - unendlich]	[4,60 - unendlich]	
p-Wert	0,0002	<0,0001	

Der p-Wert war einseitig und wurde mittels stratifizierter logistischer Regression berechnet.

Es wurde die sogenannte Last Observation Carried Forward (LOCF) Methode verwendet. Baseline-Werte wurden nicht fortgeführt.

¹⁹ Full analysis set (FAS): umfasst alle randomisierte Patienten. Dem Intention-to-treat Prinzip folgend wurden die Patienten entsprechend der ihnen bei der Randomisierung zugeordneten Studienmedikation ausgewertet.

Abbildung 7: Anteil Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts in Woche 24 – Sensitivitätsanalyse mittels LOCF (FAS)

b) Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des IGF-1-Werts

Die Studie erreichte auch den wichtigsten sekundären Endpunkt: der Anteil der Patienten, die eine Normalisierung des IGF-1-Werts in Woche 24 erreichten war in den Pasireotid-Gruppen statistisch signifikant größer als in der Kontrollgruppe. Der Anteil der IGF-1-Responder war 24,6% in der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe, 26,2% in der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe und 0% in der Kontrollgruppe (Abbildung 8).

Kategorie	Pasireotid 40 mg (N = 65)	Pasireotid 60 mg (N = 65)	Kontrolle (N = 68)
n (%)	16 (24,6)	17 (26,2)	0
95% CI	[14,77 - 36,87]	[16,03 - 38,54]	[0 - 5,28]
Odds Ratio (OR) gegenüber Kontrolle	30,12	32,66	
95% CI	[6,28 - unendlich]	[6,84 - unendlich]	
p-Wert*	<0,0001	<0,0001	
Adjustierter p-Wert**	0,0006	<0,0001	

Das 95% Konfidenzintervall des prozentualen Anteils war zweiseitig und wurde nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Die 95% und 97,5% Konfidenzintervalle der Odds Ratio waren zweiseitig und wurden mittels stratifizierter exakter logistischer Regression mit der Behandlung als Kovariable und den Stratifizierungsfaktoren als Stratifizierungsvariablen berechnet.

*Der p-Wert war einseitig und wurde mittels stratifizierter exakter logistischer Regression berechnet.

** Berechnung des adjustierten p-Werts basierend auf der getrimmten Version des gewichteten Simes-Test.

Vorzeitige Studienabbrucher wurden als Non-Responder gewertet.

Abbildung 8: Anteil der Patient mit IGF-1-Normalisierung in Woche 24 (FAS).

c) Anteil der Patienten mit einem GH-Wert < 2,5 µg/l

Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l in Woche 24 betrug 35,4% bzw. 43,1% in den mit Pasireotid 40 mg und Pasireotid 60 mg behandelten Gruppen und 13,2% in der Kontrollgruppe.

d) Weitere Ergebnisse zur biochemischen Kontrolle

Der Anteil der Patienten mit partiellem Ansprechen (d.h. GH-Wert < 5 µg/l und IGF-1 ≤ 1,3 x ULN) betrug in Woche 24 18,1% in der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe, 21,5% in der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe gegenüber 5,9% in der Kontrolle. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 1 µg/l in Woche 24 betrug in den Gruppen Pasireotid 40 mg und Pasireotid 60 mg 12,3% bzw. 18,5% gegenüber 2,9% in der Kontrollgruppe. Die Ansprechraten für GH und IGF-1 in Woche 12 und Woche 24 waren vergleichbar hoch. Die Reduktionen waren dosisabhängig und waren im Vergleich mit Pasireotid 40 mg bei Pasireotid 60 mg stärker ausgeprägt. Der Anteil der Patienten mit einem Ansprechen war für beide Pasireotid Dosierungen höher in Patienten mit einem Baseline GH < 10 µg/l.

e) Tumorvolumen

Der Anteil der Patienten in der FAS-Population mit einer Reduktion des Tumorvolumens um > 25% in Woche 24 betrug 18,5% für Pasireotid 40 mg, 10,8% für Pasireotid 60 mg und 1,5% für die Kontrolle (Abbildung 9).

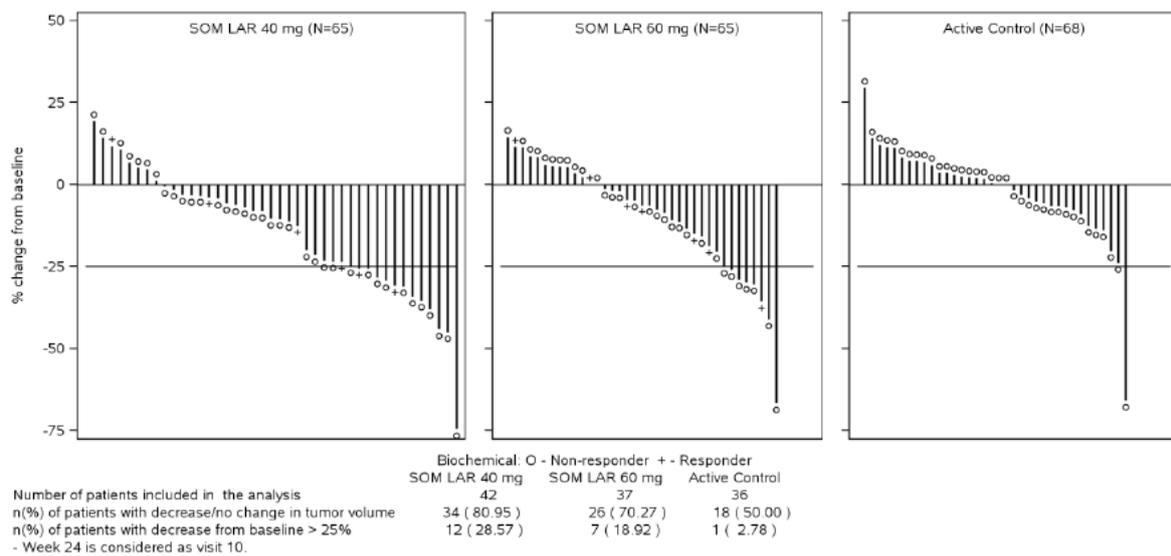
	Pasireotid 40 mg (N = 65)	Pasireotid 60 mg (N = 65)	Kontrolle (N = 68)
n (%)	12 (18,5)	7 (10,8)	1 (1,5)
95% CI	[9,92 - 30,03]	[4,44 - 20,94]	[0,04 - 7,92]
Odds Ratio (OR) gegenüber Kontrolle	15,33	8,20	
95% CI	[2,14 - 675,9]	[1,01 - 379,7]	
p-Wert*	0,0007	0,0245	

*Der p-Wert war einseitig und wurde mittels stratifizierter exakter logistischer Regression berechnet.

Vorzeitige Studienabbrecher wurden als Non-Responder gewertet.

Abbildung 9: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Tumorvolumens um mehr als 25% in Woche 24 (FAS)

Für Patienten, bei denen sowohl zu Studienanfang (Baseline) als auch in Woche 24 das Tumorvolumen gemessen wurde, hatte die Mehrheit (70% - 80%) der mit Pasireotid behandelten Patienten eine Verkleinerung oder keine Veränderung des Tumorvolumens. In der Kontrollgruppe hatten dagegen nur 50% der Patienten eine Verkleinerung oder keine Veränderung, bei den übrigen Patienten nahm das Tumorvolumen zu (Abbildung 10). Eine Reduktion um > 25% war bei 28,6% der mit Pasireotid 40 mg behandelten Patienten, bei 18,9% der Pasireotid 60 mg therapierten Patienten und bei 2,8% der Patienten in der Kontrollgruppe zu beobachten.



SOM = Pasireotid; active control = Octreotid oder Lanreotid.

Abbildung 10: Prozentuale Veränderung des Tumorvolumens gegenüber Baseline in Woche 24 (FAS).

f) Symptome der Akromegalie

Am Studienanfang hatte rund die Hälfte der Patienten keine oder leichte Symptome der Akromegalie (Kopfschmerz, Fatigue, Schweißsekretion, Parästhesie, Osteoarthralgie), wobei die Anteile zwischen den Studienarmen vergleichbar hoch waren. Rund 10% - 20% der Patienten hatten mittelschwere Symptome. Die restlichen Patienten litten unter schweren Symptomen. Die Werte verbesserten sich für alle Symptome in allen Behandlungsarmen. Bei der Ringgröße wurden geringe Veränderungen beobachtet.

g) Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Woche 24 wurde für Pasireotid 40 mg und Pasireotid 60 mg eine Verbesserung der mit dem Acromegaly Quality of Life Fragebogen (AcroQoL²⁰) erfassten gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt: In der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe waren diese Verbesserungen für die AcroQoL Subskala „Physical“ statistisch signifikant. In der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe wurde eine statistisch signifikante Verbesserung für die Subskalen „Physical“ und „Psychological - Appearance“ sowie den Gesamtscore ermittelt. Für die Kontrollgruppe wurden dagegen keine statistisch signifikanten Veränderungen festgestellt.

	Pasireotid 40 mg (N = 62)	Pasireotid 60 mg (N = 58)	Kontrolle (N = 64)
Gesamtscore			
Veränderung (SE)	2,5 (2,08)	5,3 (2,12)	1,4 (2,02)
95% CI	[-1,6 - 6,55]	[1,1 - 9,45]	[-2,6 - 5,37]
p-Wert 1*	0,2383	0,0141	0,4951
p-Wert 2**	0,6990	0,1695	
Physical			
Veränderung (SE)	5,6 (2,36)	5,8 (2,41)	1,8 (2,30)
95% CI	[1,0 -10,26]	[1,0 -10,51]	[-2,8 - 6,29]
p-Wert 1	0,0183	0,0179	0,4442
p-Wert 2	0,2206	0,2095	
Physiological - Appearance			
Veränderung (SE)	3,1 (2,33)	4,8 (2,39)	0,8 (2,27)
95% CI	[-1,5 - 7,68]	[0,1 - 9,49]	[-3,7 - 5,32]
p-Wert 1	0,1884	0,0470	0,7155

²⁰ Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) besitzt einen Gesamtscore und drei Subskalen in zwei Domänen: „Physical“ und „Psychological“, wobei „Psychological“ weiter in „Appearance“ und „Personal Relationships“ unterteilt wird. Die Ergebnisse sind von 0 bis 100 skaliert, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen [7].

p-Wert 2	0,4727	0,2148	
Physiological - Personal Relationships			
Veränderung (SE)	-0,3 (2,71)	4,3 (2,75)	0,9 (2,54)
95% CI	[-5,7 - 5,04]	[-1,1 - 9,71]	[-4,1 - 5,88]
p-Wert 1	0,9072	0,1207	0,7305
p-Wert 2	0,7379	0,3436	
SE: Standardfehler; CI: Konfidenzintervall; * Differenz zwischen den Zeitpunkten; ** Differenz zwischen den Behandlungsarmen.			

Abbildung 11: Auswertung AcroQoL-Fragebogen (eigene Berechnung).

g) Zwischenergebnisse der Extensionsphase

Der Anteil der Patienten mit biochemischer Kontrolle in Woche 16 der Extensionsphase (entspricht Woche 40 nach Behandlungsbeginn) betrug 21,6% im Pasireotid-(40mg)-Arm, 29,2% im Pasireotid-(60 mg)-Arm. Von den Patienten, die zu Pasireotid wechselten, erreichten 19,4% eine biochemische Kontrolle in Woche 16. Die Ergebnisse bestätigen damit die Ergebnisse der Kernphase.

In Woche 28 der Extensionsphase wurde bei 22,5% der Patienten im Pasireotid-(40 mg)-Arm und bei 41,7% der Patienten im Pasireotid-(60 mg)-Arm eine biochemische Kontrolle festgestellt. Dies belegt die Dauerhaftigkeit des Ansprechens nach einem Jahr der Behandlung mit Pasireotid. Eine biochemische Kontrolle wurde bei 21,3% der auf Pasireotid umgestellten Patienten erreicht. Diese Ergebnisse sind somit konsistent mit denen der Kernphase (Abbildung 12).

	Pasireotid 40 mg (N = 57)	Pasireotid 60 mg (N = 54)	Crossover zu Pasireotid (N = 62)
Woche 16			
N	51	48	62
n (%)	11 (21,6)	14 (29,2)	12 (19,4)

95% CI für %	[11,29 - 35,32]	[16,95 - 44,06]	[10,42 - 31,37]
Woche 28			
N	40	36	47
n (%)	9 (22,5)	15 (41,7)	10 (21,3)
95% CI für %	[10,84 - 38,45]	[25,51 - 59,24]	[10,70 - 35,66]

N ist die Anzahl der Patienten in Woche 16 bzw. Woche 28

Für die Pasireotid Arme entsprechen Woche 16 und Woche 28 der Extensionsphase Woche 40 bzw. 52 nach Behandlungsbeginn mit Pasireotid.

Für die Patienten im Crossover Arm entsprechen Woche 16 und Woche 28 der Extensionsphase Woche 12 und 24 nach Behandlungsbeginn mit Pasireotid.

Abbildung 12: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung in Woche 16 und 28 der Extensionsphase (Extension FAS).

Nebenwirkungen

a) Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

In Studie C2402 wurde bei den meisten Patienten während der Studie ein unerwünschtes Ereignis festgestellt (Pasireotid 40 mg: 92,1%; Pasireotid 60 mg: 85,5%; Kontrolle: 74,2%). Unerwünschte Ereignisse des Grads 3/4 traten unter Pasireotid (17,5% bzw. 19,4% unter Pasireotid 40 mg und 60 mg) häufiger auf als in der Kontrollgruppe (7,6%). Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) betrug 9,5%, 3,2% und 4,5% für Pasireotid 40 mg, Pasireotid 60 mg und die Kontrolle. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation traten bei zwei Patienten in der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe (ein Patient mit Anämie und Hyperglykämie sowie ein Patient mit erhöhtem Blutzuckerspiegel) und einem Patienten in der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe (Hyperglykämie) auf. Keine dieser SUE führte jedoch zum Studienabbruch. Alle Wirkstoffe führten nur selten zu Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. In der Studie kam es zu keinen Todesfällen (Abbildung 13).

Pasireotid 40 mg

Pasireotid 60 mg

Kontrolle

	(N = 63)	(N = 62)	(N = 66)
	n (%)	n (%)	n (%)
Todesfälle	0	0	0
Grad 3 oder 4 UE	11 (17,5)	12 (19,4)	5 (7,6)
Grad 3 UE	10 (15,9)	12 (19,4)	5 (7,6)
Grad 4 UE	1 (1,6)	0	0
SUE	6 (9,5)	2 (3,2)	3 (4,5)
SUE durch Studienmedikation	2 (3,2)	1 (1,6)	0
Studienabbruch wegen SUE	1 (1,6)	0	0
Studienabbruch wegen UE	3 (4,8)	4 (6,5)	0

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 13: Schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche in der Studie C2402 (Sicherheitspopulation)²¹ [12].

b) Häufige unerwünschte Ereignisse

Die drei häufigsten unerwünschten Ereignisse für Pasireotid 40 mg und 60 mg waren Hyperglykämie (33,3% und 30,6%), Diabetes mellitus (20,6% und 25,8%) und Diarrhö (15,9% und 19,4%). Für die Kontrolle waren dies Hyperglykämie, Gallenblasen-assoziierte Ereignisse (je 13,6%) und Diabetes mellitus (7,6%) (Abbildung 14).

	Pasireotid 40 mg	Pasireotid 60 mg	Kontrolle
	(N = 63)	(N = 62)	(N = 66)

²¹ Sicherheitspopulation („Safety-Set“): alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und einer gültigen Sicherheitsuntersuchung nach Studienbeginn. Das Safety-Set wurde für alle Sicherheitsuntersuchungen benutzt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	58 (92,1)	11 (17,5)	53 (85,5)	12 (19,4)	49 (74,2)	5 (7,6)
Hyperglykämie	21 (33,3)	7 (11,1)	19 (30,6)	5 (8,1)	9 (13,6)	0
Diabetes mellitus	13 (20,6)	0	16 (25,8)	2 (3,2)	5 (7,6)	0
Diarrhö	10 (15,9)	0	12 (19,4)	0	3 (4,5)	1 (1,5)
Gallenblasen-assoziierte UE	6 (9,5)	0	8 (12,9)	0	9 (13,6)	0
Nasopharyngitis	4 (6,3)	0	7 (11,3)	0	2 (3,0)	0
Abdominalschmerz	5 (7,9)	2 (3,2)	5 (8,1)	0	2 (3,0)	0
Alopezie	1 (1,6)	0	4 (6,5)	0	0	0
Glukose ↑	3 (4,8)	0	4 (6,5)	0	0	0
Hypoglykämie	2 (3,2)	0	4 (6,5)	1 (1,6)	0	0
Übelkeit	2 (3,2)	0	4 (6,5)	0	2 (3,0)	0
Glukosetoleranz ↓	2 (3,2)	0	3 (4,8)	0	4 (6,1)	0
Anämie	4 (6,3)	0	2 (3,2)	0	2 (3,0)	0
Kopfschmerz	9 (14,3)	0	2 (3,2)	0	3 (4,5)	0
Schwindel	5 (7,9)	0	1 (1,6)	0	2 (3,0)	0
Atrioventrikular-Block ersten Grades	4 (6,3)	0	0	0	0	0

Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis mehrfach auftrat, wurden nur einmal gezählt.

Ein Patient mit multiplen unerwünschten Ereignissen wurde nur einmal pro Reihe gezählt.

Abbildung 14: Häufige Nebenwirkungen (> 5%) (Sicherheitspopulation).

c) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Hyperglykämien

Hyperglykämie-assoziierte Ereignisse wurden für Pasireotid häufiger beobachtet als für die Kontrollbehandlung und Grad 3/4 Hyperglykämien traten nur unter Pasireotid auf (Pasireotid 40 mg: 11,1%; Pasireotid 60 mg: 8,1%) (Abbildung 14). Die Häufigkeit von Studienabbrüchen aufgrund von Hyperglykämien-assoziierten Ereignissen betrug für Pasireotid 40 mg 1,6% und 6,5% für Pasireotid 60 mg gegenüber 0% für die Kontrolle. Die Nüchternblutzuckerwerte im Plasma (FPG) und die HbA1c-Werte stiegen unter der Behandlung mit Pasireotid in den ersten vier Wochen an und blieben anschließend weitgehend stabil. Am Ende der 24-wöchigen Kernphase der Studie C2402 betrugen der mittlere FPG-Anstiege +22,9 mg/dl (Pasireotid 40 mg) und +40,5 mg/dl (Pasireotid 60 mg). Die entsprechenden Werte für HbA1c waren +0,77% und +1,08%.

Gastrointestinale Ereignisse

Gastrointestinale Ereignisse sind ein bekannter Klasseneffekt der Somatostatin-Analoga. In der Studie C2402 traten Diarrhöen bei 15,9% und 19,4% der mit Pasireotid 40 mg und 60 mg behandelten Patienten auf. In der Kontrollgruppe betrug die Häufigkeit 4,5%. Übelkeit trat unter Pasireotid 40 mg und 60 mg mit einer Häufigkeit von 6,3% bzw. 6,5% auf (Kontrollgruppe: 3,0%). Die Inzidenz war damit deutlich niedriger als in therapienaiven Patienten (Abbildung 24). Dies deutet daraufhin, dass die Toleranz der Patienten gegenüber der Therapie mit der Zeit zunimmt [12].

Gallenblasen-assoziierte Ereignisse

Gallenleiden waren häufige unerwünschte Ereignisse (rund 20%) in allen drei Behandlungsarmen. Alle waren Grad 1 oder 2, keine dieser Nebenwirkung war schwerwiegend und keine machte eine Behandlungsunterbrechung, eine Dosisanpassung oder einen Studienabbruch erforderlich.

d) Sicherheitsprofil der Extensionsphase

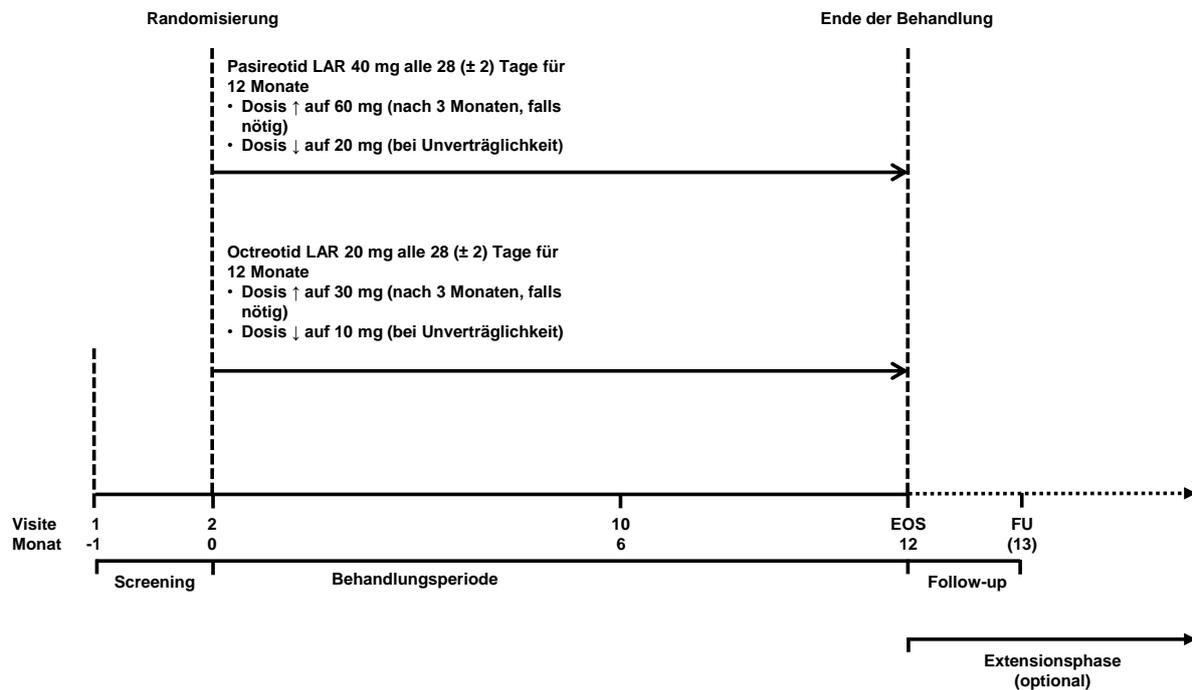
Das Sicherheitsprofil der Extensionsphase entsprach dem der Kernphase. Es traten keine neuen sicherheitsrelevanten Ereignisse auf. Es kam zu einem plötzlichen Todesfall während der Extensionsphase, der jedoch nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Nur wenige Patienten hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die Häufigkeit war in den Behandlungsgruppen vergleichbar hoch: 17,5% in der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe, 12,9% in der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe und 16,1% in der Crossover Gruppe. Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, traten mit folgenden Häufigkeiten auf: 11,1% in der Pasireotid-

(40 mg)-Gruppe, 12,9% in der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe und 6,5% in der Crossover Gruppe. Hyperglykämien wurden für vier Patienten in der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe und Diabetes mellitus bei zwei Patienten in der Crossover-Gruppe berichtet.

4.4.2.6 Studie C2305

Die Studie C2305 war eine multizentrische, 1:1 randomisierte, doppelblinde²² Studie die Pasireotid mit Octreotid bei Patienten mit aktiver Akromegalie ohne vorangegangene medikamentöse Therapie verglich. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Vorbehandlung (Hypophysen-Operation oder keine Hypophysen-Operation) stratifiziert.

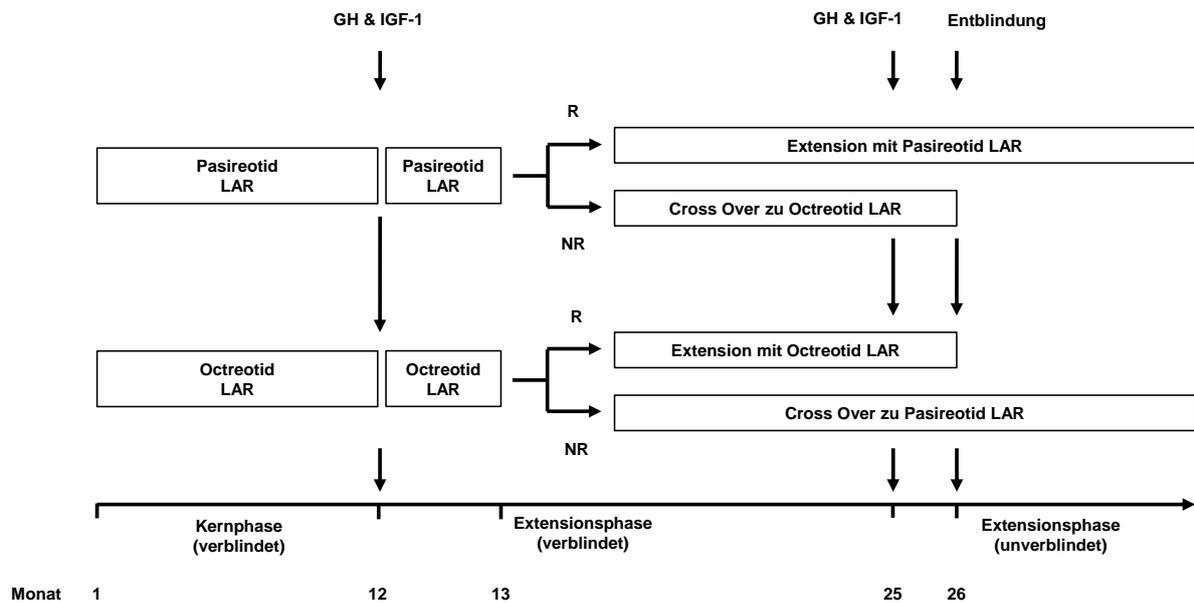
Die Studie bestand aus zwei Abschnitten: einer 12-monatigen Kernphase („Core Phase“) (Abbildung 15) und einer optionalen Extensionsphase („Extension Phase“) (Abbildung 16). Nach den ersten 12 Monaten konnten Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie den Behandlungsarm wechseln („Crossover“), während bei Patienten, die auf die Medikation ansprachen, die Therapie unverändert weitergeführt wurde. Nach 26 Monaten konnten die Pasireotid Patienten ihre Therapie ohne Verblindung fortsetzen, während die mit Octreotid behandelten Patienten nicht weiter beobachtet wurden.



EOS: Studienende („End of study“); FU: Nachbeobachtung („Follow-up“).

²² Zwischen Pasireotid und Octreotid bestehen optische Unterschiede. Zur Sicherstellung der Verblindung wurden die Medikamente von einer Studienschwester bzw. einem Koordinator verabreicht.

Abbildung 15: Studiendesign der Kernphase.



R: Responder; NR: Non-Responder.

Abbildung 16: Studiendesign der Extensionsphase.

Der primäre Endpunkt wurde am Ende der 12-monatigen Kernphase analysiert (Cut-Off am 2. Dezember 2010). Der Database Lock der vorliegenden Analyse wurde durchgeführt, als alle Patienten das Ende der verblindeten Extensionsphase nach 26 Monaten erreicht hatten bzw. vorher die Teilnahme beendet hatten (Cut-Off am 29. Dezember 2011). Abbildung 17 charakterisiert die Studie C2305 und die untersuchten Interventionen.

Charakteristikum	Beschreibung		
Studiendesign	Randomisierte aktiv-kontrollierte, verblindete, multizentrische Phase-III-Studie ^a		
Population	Erwachsene Patienten mit aktiver Akromegalie ^b ohne medikamentöse Vortherapie gegen Akromegalie		
Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	<table border="0"> <tr> <td>Pasireotid (N = 176)</td> <td>Octreotid (N = 182)</td> </tr> </table>	Pasireotid (N = 176)	Octreotid (N = 182)
Pasireotid (N = 176)	Octreotid (N = 182)		
Studiendauer	<u>Kernphase:</u> 12 Monate		

	<u>Extensionsphase</u>
	Monat 12 bis 26

Ort und Zeitraum der Durchführung	84 Studienzentren in 27 Ländern davon 38 in Europa und 12 in den USA. Erster eingeschlossener Patient: 11. Februar 2008 Cut-off-Date der vorliegenden Analyse: 29. Dezember 2011
-----------------------------------	--

Primärer Endpunkt;	<u>Primärer Endpunkt:</u>
sekundäre Endpunkte	<p>Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts auf < 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts (alters- und geschlechtsadjustiert) in Monat 12</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des GH-Werts auf < 2,5 µg/l in Monat 12 • Normalisierung des IGF-1-Werts in Monat 12 • Tumorzellenreduktion in Monat 12 • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts auf < 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts (alters- und geschlechtsadjustiert) in Monat 6 und 9 • Veränderung des mittleren GH-Werts gegenüber Baseline in Monat 12 • Zeit bis zum erstmaligen Erreichen des mittleren GH-Werts < 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts • Veränderung der Symptome der Akromegalie (Ringgröße, Kopfschmerz, Fatigue, Schweißsekretion, Parästhesie und Osteoarthralgie in Monat 12) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Monat 12 (AcroQL-Fragebogen) • Prolaktin-Werte in Monat 12 • Ansprechdauer (GH-Wert < 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung) • Sicherheit und Verträglichkeit • Pasireotid und Octreotid Plasma-Talspiegel <p><u>Sekundäre Endpunkte bezüglich der Extensionsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts auf < 2,5 µg/l und einer Normalisierung von IGF-1-Werts (alters- und geschlechtsadjustiert) in der Langzeittherapie und nach Crossover in Monat 6, 9 und 12 der Extensionsphase • Reduktion des GH-Werts auf < 2,5 µg/l und Normalisierung des IGF-1-Werts in der Langzeittherapie und nach Crossover in Monat 6, 9 und 12 der Extensionsphase

	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitliche Veränderung des GH-Werts in der Langzeittherapie und nach Crossover gegenüber Core-Phase-Baseline und Extension-Phase-Baseline • Zeitliche Veränderung des Tumolvolumens in der Langzeittherapie und nach Crossover gegenüber Core-Phase-Baseline und Extension-Phase-Baseline • Zeitliche Veränderung von Symptomen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Prolaktin-Werten in der Langzeittherapie und nach Crossover gegenüber Core-Phase-Baseline und Extension-Phase-Baseline <p>Sicherheit und Verträglichkeit in der Langzeittherapie und nach Crossover</p>
--	---

Intervention	<p>Pasireotid 40 mg alle 28 Tage (\pm 2 Tage)</p> <p>Dosisanpassungen wurden im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und der Verträglichkeit durchgeführt.</p> <p>Maximaldosis: 60 mg alle 28 Tage (\pm 2 Tage)</p> <p>Minimaldosis: 20 mg alle 28 Tage (\pm 2 Tage)</p>
--------------	---

Vergleich	<p>Octreotid 20 mg alle 28 Tage (\pm 2 Tage)</p> <p>Dosisanpassungen wurden im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und der Verträglichkeit durchgeführt.</p> <p>Maximaldosis: 30 mg alle 28 Tage (\pm 2 Tage)</p> <p>Minimaldosis: 10 mg alle 28 Tage (\pm 2 Tage)</p>
-----------	--

Begleitmedikation	<p><u>Nicht</u> erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Prüfearzneimittel und Therapien • Arzneimittel mit Einfluss auf die GH- und IGF-1 Konzentration • Arzneimittel, die eine QT-Zeit-Verlängerung bewirkten <p>Der Einsatz von Antikoagulantien und ein Wechsel der Begleit-medikation musste vermieden werden.</p>
-------------------	--

(a) Die Studie bestand aus eine Core-Phase und einer optionalen Extension-Phase.

(b) Fehlende Suppression des GH-Werts auf $< 1 \mu\text{g/l}$ nach oralem Toleranztest mit 75 g Glukose (nicht anwendbar bei Diabetikern) oder mittlere GH-Konzentration $> 5 \mu\text{g/l}$ innerhalb von 2 Stunden (5-Punkt-Profil) sowie erhöhte alters- und geschlechtsadjustierte IGF-1-Level.

Abbildung 17: Charakterisierung der Studie C2305.

Verzerrungspotential

Bei der Studie C2305 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgten mithilfe eines Interactive Voice Response

bzw. Interactive Web Response Systems. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wird daher als niedrig bewertet.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 358 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Baseline) sind in Abbildung 18 dargestellt. Die Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Mehrheit der Patienten in allen Gruppen waren Kaukasier (60,3%). Das mittlere Alter betrug 45,4 Jahre. Männer und Frauen waren in der Studie annähernd gleich stark vertreten. Seit der Diagnose der Erkrankung waren median rund 6 Monate vergangen. Weniger als die Hälfte der Patienten (42,2%) waren vorher operiert worden. Die Baseline-Charakteristika im Crossover Analyse Set (CAS)²³ waren ähnlich. Das mittlere Alter lag bei 45,2 Jahren. Die meisten Patienten waren Kaukasier (52,1%). Der Anteil Männer war höher in der Gruppe der Patienten, die zu Pasireotid wechselten (53,1%), als in der Gruppe, die auf Octreotid umstellte (42,1%). Der Anteil Patienten mit vorausgegangener Operation betrug 26,3% bei den Patienten, die zu Octreotid wechselten gegenüber 43,2% bei den Patienten, die zu Pasireotid wechselten.

	Pasireotid (N = 176)	Octreotid (N = 182)	Alle Patienten (N = 358)
Alter (Jahre)	46,0 (18 – 80)	45,0 (19 – 85)	46,0 (18 – 85)
Frauen	91 (51,7%)	95 (52,2%)	186 (52,0%)
Ethnische Herkunft			
Weißer	105 (59,7%)	111 (61,0%)	216 (60,3%)
Asiaten	39 (22,2%)	43 (23,6%)	82 (22,9%)
Andere	23 (13,1%)	19 (10,4%)	42 (11,7%)
Indianer	6 (3,4%)	5 (2,7%)	11 (3,1%)
Schwarze	3 (1,7%)	4 (2,2%)	7 (2,0%)

²³ CAS: Die CAS-Population umfasst alle Patienten, bei denen sich die erste Dosis Studienmedikation der Extensionsphase von der ersten Studienmedikation der Kernphase unterschied.

Zeit seit der Diagnose (Monate)	5,6 (0,4 - 357,5)	6,4 (0,4 - 377,1)	6,0 (0,4 - 377,1)
Hypophysen-Operation	71 (40,3%)	80 (44,0%)	151 (42,2%)
Zeit seit der Operation (Monate)	9,5 (1,6 - 328,8)	6,2 (1,2 - 377,1)	7,0 (1,2 - 377,1)

Angabe in Median (Spannweite), prozentualer Anteil oder Mittelwert (Standardabweichung).

Abbildung 18: Charakterisierung der Population der Studie C2305.

Ergebnisse

a) Kernphase

Die Studie C2305 erreichte ihren primären Endpunkt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,007$) zugunsten von Pasireotid: Der Anteil der Patienten mit einem GH-Wert $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und normalisiertem IGF-1-Wert in Monat 12 erreichte 31,3% im Pasireotid-Arm gegenüber 19,2% in Octreotid-Arm. Die Odds Ratio betrug 1,942 (95% CI [1,190 - 3,168]) zugunsten von Pasireotid ($p = 0,007$). Patienten mit vorausgegangener Operation zeigten gegenüber De-Novo-Patienten in beiden Behandlungsarmen eine geringfügig höhere Ansprechrate (Abbildung 19).

Stratum	Pasireotid	Pasireotid	Vergleich	
	(N = 176) n/N (%) 95% CI	(N = 182) n/N (%) 95% CI	Odds ratio (95% CI)	p-Wert
Gesamt	55/176 (31,3) (24,5, 38,7)	35/182 (19,2) (13,8, 25,7)	1,942 (1,190, 3,168)	0,007
Post- Operation	28/ 71 (39,4) (28,0, 51,7)	17/ 78 (21,8) (13,2, 32,6)	2,337 (1,140, 4,790)	
De-Novo	27/105 (25,7)	18/104 (17,3)	1,654 (0,846, 3,234)	

(17,7, 35,2)

(10,6, 26,0)

Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel Test.

Abbildung 19: Anteil Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts in Monat 12 nach Stratum und Behandlung (FAS).

Weitere wichtige Wirksamkeitsergebnisse der Kernphase können wie folgt zusammengefasst werden:

- Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts auf < 2,5 µg/l im Monat 12 war mit 48,3% der Patienten im Pasireotid-Arm und 51,6% im Octreotid-Arm vergleichbar hoch.
- Der Anteil der Patienten mit einer IGF-1-Normalisierung im Monat 12 war in der Pasireotid-Gruppe statistisch signifikant höher. Die Ansprechraten betragen 38,6% im Pasireotid-Arm und 23,6% im Octreotid-Arm. Die Odds Ratio betrug 2,087 [1,316 - 3,308] zugunsten von Pasireotid (adjustierter p-Wert: 0,007).
- Eine deutliche Abnahme des Tumorumens wurde im Monat 12 in beiden Behandlungsarmen beobachtet. Die mittlere Reduktion betrug im Pasireotid-Arm 987,1 mm³ (39,7%) und 801,2 mm³ (38,0%) im Octreotid-Arm.
- In beiden Armen wurden eine Verbesserung der Symptome und eine geringe Abnahme der Ringgröße beobachtet.
- Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (AcroQoL-Score) verbesserte sich in beiden Behandlungsarmen, die Veränderung gegenüber Baseline war jedoch im Pasireotid - Arm durchweg größer (Abbildung 20). Im Monat 12 betrug die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im AcroQoL Gesamtscore +28,4% für Pasireotid und +15,8% für Octreotid. Im Monat 25 betrug die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline +41,4% für Pasireotid gegenüber +12,1% für Octreotid.

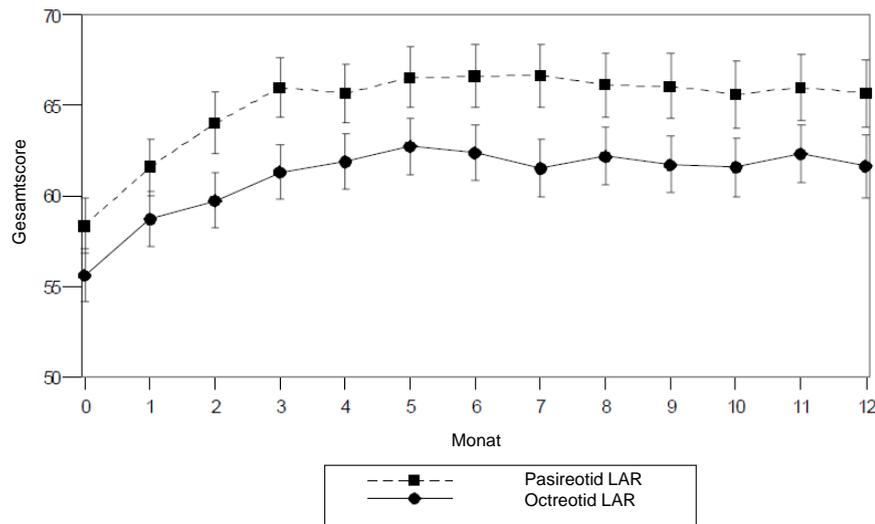


Abbildung 20: Mittlerer AcroQoL Gesamtscore (\pm Standardfehler).

b) Extensionsphase

Nach Beendigung der Kernphase konnten die Patienten, bei denen eine biochemische Kontrolle erreicht wurde oder die nach Einschätzung des Prüfarztes von der Behandlung profitierten, in der Verlängerungsphase weiter mit dem Prüfpräparat behandelt werden, für das sie zu Beginn randomisiert worden waren. Während der Verlängerungsphase erhielten 74 Patienten weiterhin Pasireotid und 46 Patienten Octreotid. In Monat 25 hatten 24,5% der Patienten in der Gruppe mit Pasireotid und 13,7% in der Octreotid-Gruppe eine Reduktion des mittleren GH-Werts auf $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und eine gleichzeitige Normalisierung der IGF 1-Werte erreicht (OR 2,058 [1,135, 3,730]). Während der Verlängerungsphase nahm das Tumorumfang weiter ab. Die mittlere prozentuale Reduktion gegenüber Baseline im Monat war 51,8% ($n = 54$) für Pasireotid und 55,0% ($n = 34$) für Octreotid. Der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verringerung von mindestens 20% war in beiden Gruppen vergleichbar (74,7% für Pasireotid und 71,6% für Octreotid).

c) Crossover-Phase

Nach Beendigung der Kernphase konnten Patienten, die nicht ausreichend auf ihre Initialtherapie angesprochen hatten, die Therapie wechseln. 81 Patienten wechselten von Octreotid zu Pasireotid und 38 Patienten wechselten von Pasireotid zu Octreotid. Zwölf Monate nach dem Crossover betrug der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine biochemische Kontrolle erreicht wurde, 17,3% für Pasireotid und 0% für Octreotid (Abbildung 21). Die Ansprechraten für den GH-Wert betrugen 44,4% für Pasireotid und 23,7% für Octreotid, die Ansprechraten für den IGF-1-Wert lagen bei 27,2% für Pasireotid und 5,3% für Octreotid.

Visite	Crossover zu Pasireotid		Crossover zu Octreotid	
	n/N(%)	95% CI	n/N(%)	95% CI
Monat 3	14/ 81 (17,3)	(9,8, 27,3)	1/ 38 (2,6)	(0,1, 13,8)
Monat 6	17/ 81 (21,0)	(12,7, 31,5)	1/ 38 (2,6)	(0,1, 13,8)
Monat 9	18/ 81 (22,2)	(13,7, 32,8)	2/ 38 (5,3)	(0,6, 17,7)
Monat 12	14/ 81 (17,3)	(9,8, 27,3)	0/ 38 (0,0)	-

Die Monatsangabe bezieht sich auf die Monate nach dem Crossover.

Abbildung 21: Anteil Patienten mit einer Reduktion des GH-Werts unter 2,5 µg/l und einer Normalisierung des IGF-1-Werts (CAS).

In Monat 12 betrug für Pasireotid die mittlere Veränderung gegenüber Baseline -23,7% (GH-Wert) und -39,9% (IGF-1-Wert). Demgegenüber betrug für Octreotid die mittlere Veränderung gegenüber Baseline +74,5% (GH-Wert) und +15,9% (IGF-1-Wert).

Eine Abnahme des Tumorumfanges wurde in Monat 12 nach dem Crossover in beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Bei den Patienten, die zu Pasireotid gewechselt waren, war das Ausmaß größer (24,7%) als bei Patienten, die zu Octreotid gewechselt waren (17,9%). Im Monat 24 nach dem Crossover betrug die mittlere Abnahme des Tumorumfanges 35,8% und im Monat 30 erreichte die mittlere Reduktion 50,6%. Allerdings lagen zu diesen Zeitpunkten nur für wenige Patienten (< 10) Ergebnisse vor.

In Monat 12 wurden für Pasireotid Verbesserungen des Schweregrads der Akromegalie-Symptome festgestellt, während die Symptome unter Octreotid unverändert blieben oder sich sogar verschlechterten (Abbildung 22).

Symptom		Crossover zu Pasireotid N = 81		Crossover zu Octreotid N = 38	
		n	Mittel (SD)	n	Mittel (SD)
Kopfschmerz	Wert (Baseline)	81	0,6 (0,89)	38	0,4 (0,60)
	Wert (Monat 12)	60	0,5 (0,83)	32	0,7 (0,79)

	Veränderung	60	-0,3 (0,77)	32	0,3 (0,88)
Fatigue	Wert (Baseline)	81	0,8 (1,07)	38	0,7 (0,76)
	Wert (Monat 12)	60	0,8 (0,91)	32	0,7 (0,68)
	Veränderung	60	-0,1 (0,93)	32	0,0 (0,90)
Schweißsekretion	Wert (Baseline)	81	0,5 (0,85)	38	0,6 (0,86)
	Wert (Monat 12)	60	0,6 (0,98)	32	0,5 (0,80)
	Veränderung	60	0,0 (0,74)	32	0,0 (0,82)
Parästhesie	Wert (Baseline)	81	0,4 (0,75)	38	0,4 (0,54)
	Wert (Monat 12)	60	0,3 (0,56)	32	0,4 (0,76)
	Veränderung	60	-0,1 (0,85)	32	0,1 (0,83)
Osteoarthralgie	Wert (Baseline)	81	0,6 (0,91)	38	0,6 (0,79)
	Wert (Monat 12)	60	0,5 (0,89)	32	0,7 (0,86)
	Veränderung	60	-0,1 (0,60)	32	0,1 (0,62)

Die Akromegalie-Symptome wurden mit Schweregraden zwischen 0 (kein Symptom) und 4 (sehr schwerwiegend) bewertet.

Es wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, für die in Monat 12 ein Wert vorlag.

Abbildung 22: Veränderung der Schweregrade der Akromegalie-Symptome gegenüber Baseline in Monat 12 nach Crossover (CAS).

Für die Ringgröße wurden Verbesserungen in beiden Behandlungsgruppen beobachtet, ohne dass ein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Die AcoQoL-Werte blieben in beiden Behandlungsgruppen weitgehend unverändert.

Nebenwirkungen

a) Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsgruppen erlitt während der Kernphase mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Grad 3/4 Ereignisse traten unter Pasireotid (35,4%) häufiger auf als unter Octreotid (25,6%). Schwerwiegende unerwünschte

Ereignisse traten bei 19,7% der mit Pasireotid behandelten Patienten und bei 15% der Octreotid Patienten auf (Abbildung 23). Die häufigsten SUE betrafen die Gallenblase (Pasireotid: 6 Patienten; Octreotid: 5 Patienten). In der Regel schlossen sich an das Ereignis eine Cholezystektomie und/oder eine medikamentöse Therapie an. Keines dieser Ereignisse führte zum Studienabbruch. Gallenblasen-assoziierte SUE waren auch die häufigsten SUE mit Bezug zur Studienmedikation. SUE im Zusammenhang mit dem Glukosemetabolismus traten bei fünf Patienten der Pasireotid-Gruppe und einem Patienten der Octreotid-Gruppe auf. Alle Patienten waren zur Studienbeginn bereits entweder prä-diabetisch oder diabetisch. Drei der fünf Patienten der Pasireotid-Gruppe brachen die Studie ab.

Studienabbrüche aufgrund von SUE traten nur unter Pasireotid (9 Patienten) auf. Vier dieser Fälle standen im Zusammenhang mit der Studienmedikation: drei Patienten hatten Hyperglykämien und ein vierter Patient beendete die Studie aufgrund einer sich verschlechterten Fatigue.

In der Studie ereigneten sich insgesamt vier Todesfälle, davon je zwei in jeder Gruppe. Kein Todesfall stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Eine Übersicht unerwünschter Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads der Studie C2305 bis zum Crossover ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

	Pasireotid (N = 178) n (%)	Octreotid (N = 180) n (%)
Todesfälle	1 (0,6)	2 (1,1)
Grad 3 oder 4 UE	63 (35,4)	46 (25,6)
Grad 3 UE	52 (29,2)	40 (22,2)
Grad 4 UE	11 (6,2)	6 (3,3)
SUE	35 (19,7)	27 (15,0)
SUE durch Studienmedikation	13 (7,3)	11 (6,1)
Studienabbruch wegen SUE	9 (5,1)	0
Studienabbruch wegen UE	16 (9,0)	9 (5,0)

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 23: Schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche in der Studie C2305 (Sicherheitspopulation) [12].

b) Häufige unerwünschte Ereignisse

Gastrointestinale Ereignisse waren mit einer Häufigkeit von 64,0% für Pasireotid und 72,8% für Octreotid die am meisten berichteten Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen. Unter Pasireotid traten Ereignisse mit Bezug zum Glukose-Metabolismus (Hyperglykämie, Diabetes mellitus) häufiger auf als unter Octreotid. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse ereigneten sich dagegen unter Pasireotid seltener: Diarrhö (39,9% versus 45,0%), Gallenblasen-assoziierte Ereignisse (32,6% versus 39,4%), Abdominalschmerz (18,5% versus 24,2%), Übelkeit (15,2% versus 22,8%) und Verstopfung (5,6% versus 10,6%). Das Sicherheitsprofil der Extensionsphase entsprach weitgehend dem der Kernphase.

Die häufigsten Grad 3/4-Ereignisse der Pasireotid-Gruppe waren Diabetes mellitus (5,1%) sowie Hyperglykämie und erhöhte Kreatinphosphatase-Werte (je 3,4%). In der Octreotid Gruppe traten Diarrhö (2,8%) und Kopfschmerz (2,8%) als häufigste Grad-3/4-Ereignisse auf.

Somatostatin-Analoga können eine Alopezie verursachen. In der Studie C2305 trat die Alopezie häufiger auf (Pasireotid: 19,1%; Octreotid: 20%) als in der Studie C2402 (Pasireotid 40 mg: 1,6%; Pasireotid 60 mg: 6,5%; Kontrolle: 0%).

	Pasireotid		Octreotid	
	(N = 178)		(N = 180)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	168 (94,4)	49 (27,5)	163 (90,6)	38 (21,1)
Diarrhö	70 (39,3)	1 (0,6)	81 (45,0)	4 (2,2)
Hyperglykämie	51 (28,7)	6 (3,4)	15 (8,3)	1 (0,6)
Gallensteinleiden	46 (25,8)	1 (0,6)	64 (35,6)	2 (1,1)
Diabetes mellitus	34 (19,1)	9 (5,1)	7 (3,9)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kopfschmerz	33 (18,5)	2 (1,1)	46 (25,6)	5 (2,8)
Abdominalschmerz	32 (18,0)	1 (0,6)	40 (22,2)	0
Alopezie	32 (18,0)	0	35 (19,4)	0
Nasopharyngitis	28 (15,7)	0	28 (15,6)	0
Übelkeit	24 (13,5)	1 (0,6)	39 (21,7)	0
Kreatin-Kinase ↑	23 (12,9)	3 (1,7)	21 (11,7)	4 (2,2)
Abdominale Distension	21 (11,8)	1 (0,6)	21 (11,7)	1 (0,6)
Gelenkschmerz	17 (9,6)	1 (0,6)	22 (12,2)	1 (0,6)
Fatigue	17 (9,6)	1 (0,6)	18 (10,0)	0
Schwindel	17 (9,6)	0	19 (10,6)	0
Erbrechen	15 (8,4)	1 (0,6)	13 (7,2)	0
Influenza	15 (8,4)	1 (0,6)	7 (3,9)	0
Glukose ↑	15 (8,4)	0	4 (2,2)	0
Hypertonus	14 (7,9)	2 (1,1)	13 (7,2)	2 (1,1)
Rückenschmerz	14 (7,9)	0	20 (11,1)	2 (1,1)
Alanin-Aminotransferase ↑	14 (7,9)	0	8 (4,4)	0
Diabetes mellitus Typ-2	12 (6,7)	2 (1,1)	0	0
Schmerz in den Extremitäten	12 (6,7)	1 (0,6)	8 (4,4)	0
Sinus-Bradykardie	12 (6,7)	0	9 (5,0)	0
Infektion obere Atemwege	12 (6,7)	0	6 (3,3)	0
Schmerzen an der Injektionsstelle	12 (6,7)	0	8 (4,4)	0
Anämie	10 (5,6)	0	10 (5,6)	1 (0,6)
Oberbauchschmerzen	10 (5,6)	0	15 (8,3)	1 (0,6)
Glykosyliertes Hämoglobin ↑	10 (5,6)	0	4 (2,2)	1 (0,6)

Aspartat-Aminotransferase ↑	10 (5,6)	0	7 (3,9)	0
Husten	9 (5,1)	0	14 (7,8)	0
Hypoglykämie	9 (5,1)	0	13 (7,2)	1 (0,6)
Gewichtsabnahme	9 (5,1)	0	8 (4,4)	0
Oropharyngealer Schmerz	8 (4,5)	0	12 (6,7)	0
Verstopfung	8 (4,5)	0	17 (9,4)	0
Flatulenz	8 (4,5)	0	10 (5,6)	0
Harnwegsinfektion	7 (3,9)	1 (0,6)	11 (6,1)	0
Lipase ↑	7 (3,9)	0	10 (5,6)	2 (1,1)

Abbildung 24: Häufige unerwünschte Ereignisse (> 5%) (Kernphase; Sicherheitspopulation).

c) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Hyperglykämien

In der Studie C2305 war die Inzidenz von Hyperglykämie-assoziierten Ereignissen höher für Pasireotid (63,5%) als für Octreotid (25,0%). Zusätzlich hatten mehr Patienten in der Pasireotid-Gruppe Grad-3/4-Ereignisse als in der Kontrollgruppe (9,0% versus 1,7%) und bei mehr Patienten führten diese Ereignisse zum Studienabbruch (3,4% versus 1,7%). Eine zeitliche Analyse zeigte eine erhöhte Inzidenz in den ersten drei Monaten. In der Studie C2305 traten zwei Hyperglykämie-assoziierte Notfälle auf: ein Patient erlitt eine diabetische Ketoazidose und ein anderer Patient fiel in ein hyperglykämisches Koma. Beide Ereignisse ereigneten sich nach einer Dosiserhöhung von Pasireotid von 40 mg auf 60 mg. Beide Patienten hatten vorher erhöhte FPG-Werte und keiner der Patienten erhielt zu diesem Zeitpunkt eine antihyperglykämische Therapie. Beide Patienten erholten sich. Einer der Patienten setzte die Studienmedikation fort. In der Studie C2402 traten keine solchen Ereignisse auf.

Die Inzidenz von Grad-3/4-Hyperglykämie-assoziierten unerwünschten Ereignissen unter Pasireotid war höher für diabetische Patienten (18,9%) als für prä-diabetische Patienten (5,9%) oder solchen Patienten mit normaler Glukosetoleranz (3,5%). Hyperglykämie-assoziierte SUE traten häufiger bei diabetischen Patienten (5,7%) als bei prä-diabetischen Patienten (2,9%) und Patienten mit normaler Glukosetoleranz (0%) auf. Die Abbruchrate war

ebenfalls höher für Diabetiker (9,4%) als für Prä-Diabetiker (0%) und Patienten mit normaler Glukosetoleranz (1,8%). Die Ergebnisse für vorbehandelte Patienten in der Studie C2402 bestätigten diese Beobachtung: Hyperglykämie-assoziierte Ereignisse (Grad 3) unter Pasireotid wurden bei 15 – 25% der diabetischen Patienten aber bei weniger als 3 % der prä-diabetischen Patienten und bei keinem Patienten mit normaler Glukosetoleranz beobachtet [12].

In der Studie C2305 wurde für Pasireotid im Vergleich zu Octreotid ein stärkerer Anstieg der Nüchternblutzuckerwerte im Plasma (FPG)- und der HbA1c-Werte beobachtet. Die mittleren FPG- und HbA1c-Werte erreichten einen Höchststand innerhalb von drei Monaten (mittlere Zunahme bis Monat 3: FPG +33,3 mg/dl, HbA1c +0,90%), gefolgt von einem leichten Abfall und einer Stabilisierung (mittlere Zunahme bis Monat 12: FPG +27,1 mg/dl, HbA1c +0,78%). Für Octreotid wurde eine geringere und langsamere Zunahme beobachtet, wobei nach 9 bis 12 Monaten ein Höchststand erreicht wurde (mittlere Zunahme bis Monat 12: FPG +5,1 mg/dl, HbA1c +0,17%).

Der schnelle Abfall der FPG- und HbA1c-Werte bei Patienten, die von Pasireotid zu Octreotid wechselten, zeigt, dass die Pasireotid-induzierte Hyperglykämie reversibel ist. Dies belegt auch das Sinken der FPG-Werte bei Patienten, die die Behandlung mit Pasireotid abbrachen. Auch spricht die Pasireotid-induzierte Hyperglykämie auf antidiabetische Medikation an.

Patienten mit einer biochemischen Kontrolle entwickelten im Durchschnitt seltener Hyperglykämien als Patienten, die keine biochemische Kontrolle erreichten. Die Ansprechraten in Monat 12 im Vergleich von Pasireotid und Octreotid waren am höchsten für Patienten mit normaler Glukosetoleranz (42,1% versus 22,0%), intermediär für prä-diabetische Patienten (30,9% versus 21,9%) und am geringsten für Diabetiker (20,8% versus 13,6%). Diese Ergebnisse zeigen auch die Unabhängigkeit der Überlegenheit von Pasireotid vom diabetischen Status des Patienten. In vorbehandelten Patienten waren die Ansprechraten ebenfalls höher für Patienten mit normaler Glukosetoleranz [12].

Gastrointestinale Ereignisse

Diarrhö und Übelkeit traten bei 39,9% und 19,1% der Patienten in der Pasireotid-Gruppe und bei 45,0% und 25,6% der Octreotid-Patienten auf. Diarrhö und Übelkeit waren in den ersten drei Monaten der Pasireotid Behandlung rund doppelt so häufig wie in der Folgezeit.

Gallenblasen-assoziierte Ereignisse

Gallensteine oder Ablagerungen wurden im Ultraschall bei beiden Behandlungsgruppen häufig beobachtet. In der Studie C2305 wurden bei rund einem Drittel der Patienten neue oder eine Verschlechterung bestehender Veränderungen festgestellt. Die Daten der Studien C2305 und C2402 zeigen, dass hinsichtlich der Häufigkeit der Cholelithiasis unter Pasireotid und der Kontrolle keine Unterschiede bestehen und die Inzidenz dieser Ereignisse mit der Dauer der Behandlung ansteigt [12].

d) Sicherheitsprofil nach Crossover

Das Sicherheitsprofil nach dem Crossover war mit dem der Kernphase vergleichbar (Abbildung 26). Grad-3/4-Ereignisse traten häufiger bei Patienten auf, die zu Pasireotid gewechselt waren (28,4%) als bei den Patienten, die zu Octreotid gewechselt waren (21,1%). Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten wurden nur für Pasireotid berichtet (16,0%). Es trat ein Todesfall ohne Zusammenhang zur Studienmedikation auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 9,9% der Patienten in der Pasireotid- und 15,8% in der Octreotid-Gruppe auf. Zwei Patienten der Pasireotid Gruppe brachen die Studie aufgrund von SUE ab (Abbildung 25).

	Pasireotid (N = 81) n (%)	Octreotid (N = 38) n (%)
Todesfälle	1 (1,2)	0
Grad 3 oder 4 UE	23 (28,4)	8 (21,1)
Grad 3 UE	20 (20,4)	5 (13,2)
Grad 4 UE	3 (3,7)	3 (7,9)
SUE	8 (9,9)	6 (15,8)
SUE durch Studienmedikation	3 (3,7)	1 (2,6)
Studienabbruch wegen SUE	2 (2,5)	0
Studienabbruch wegen UE	13 (16,0)	0

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Abbildung 25: Schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche in der Studie C2305 nach Crossover (Sicherheitspopulation) [12].

	Crossover zu Pasireotid (N = 81)		Crossover zu Octreotid (N = 38)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	77 (95,1)	23 (28,4)	34 (89,5)	8 (21,1)
Hyperglykämie	25 (30,9)	4 (4,9)	5 (13,2)	0
Diarrhö	20 (24,7)	0	7 (18,4)	1 (2,6)
Gallensteinleiden	19 (23,5)	2 (2,5)	6 (15,8)	1 (2,6)
Kopfschmerz	17 (21,0)	0	5 (13,2)	0
Diabetes mellitus	15 (18,5)	2 (2,5)	3 (7,9)	0
Nasopharyngitis	13 (16,0)	0	7 (18,4)	0
Gelenkschmerz	10 (12,3)	0	2 (5,3)	0
Glukose ↑	8 (9,9)	0	0	0
Übelkeit	8 (9,9)	1 (1,2)	3 (7,9)	0
Kreatin-Kinase ↑	7 (8,6)	0	6 (15,8)	0
Schwindel	7 (8,6)	0	5 (13,2)	0
Glykosyliertes Hämoglobin ↑	7 (8,6)	1 (1,2)	0	0
Hypoglykämie	7 (8,6)	2 (2,5)	2 (5,3)	0
Muskelspasmen	7 (8,6)	1 (1,2)	1 (2,6)	0
Anämie	6 (7,4)	0	1 (2,6)	0
Rückenschmerz	6 (7,4)	0	3 (7,9)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Fatigue	6 (7,4)	0	3 (7,9)	0
Hepatische Steatose	6 (7,4)	0	3 (7,9)	0
Hyperlipidämie	6 (7,4)	0	2 (5,3)	0
Verstopfung	5 (6,2)	1 (1,2)	1 (2,6)	0
Glukosetoleranz ↓	5 (6,2)	0	0	0
Hypertonus	5 (6,2)	1 (1,2)	3 (7,9)	1 (2,6)
Harnwegsinfektion	5 (6,2)	0	0	0
Polyp der Gallenblase	4 (4,9)	0	2 (5,3)	0
Influenza	3 (3,7)	0	3 (7,9)	0
Lipase ↑	3 (3,7)	0	2 (5,3)	0
Erbrechen	3 (3,7)	0	2 (5,3)	0
Triglyceride ↑	2 (2,5)	0	4 (10,5)	1 (2,6)
Darmpolyp	2 (2,5)	0	2 (5,3)	0
Gastroösophageale Refluxkrankheit	2 (2,5)	0	2 (5,3)	0
Infektion obere Atemwege	2 (2,5)	0	2 (5,3)	0
Thyreoidstimulierendes Hormon ↓	1 (1,2)	0	2 (5,3)	0
Katarakt	1 (1,2)	0	2 (5,3)	0
Hämaturie	1 (1,2)	0	2 (5,3)	0
Hypercholesterolämie	1 (1,2)	0	2 (5,3)	0
Osteoarthritis	1 (1,2)	0	2 (5,3)	0
Abdominale Distension	0	0	2 (5,3)	0
Pyelocaliectasis	0	0	2 (5,3)	0

Abbildung 26: Häufige unerwünschte Ereignisse (> 5%) (nach Crossover; Crossover Analyseset).

4.4.2.7 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Das klinische Erscheinungsbild der Akromegalie resultiert aus den peripheren hormonellen Wirkungen von GH und IGF-1 sowie dem lokalen Masseneffekt des Tumors. Patienten mit Akromegalie haben eine verkürzte Lebenserwartung. Die Sterblichkeitsrate ist rund doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung und die Lebenserwartung ist im Mittel um zehn Jahre reduziert. Durch die Absenkung des GH-Werts unter 2,5 µg/l und die Normalisierung des IGF-1-Werts kann die Sterblichkeit der Akromegalie-Patienten normalisiert werden [2]. Standardtherapie der Akromegalie ist die chirurgische Entfernung des Adenoms der Hypophyse. Ist dieser Eingriff nicht möglich oder nicht erfolgreich, kommen in der Regel medikamentöse Therapien zum Einsatz. Hierzu stehen Somatostatin-Analoga, ein GH-Rezeptorantagonist und Dopamin-Agonisten zur Verfügung. Eine Auswertung des Deutschen Akromegalie Registers [1] zeigt jedoch, dass derzeit rund 20 bis 30 Prozent der Patienten nur unzureichend behandelt sind und dringend alternative Therapieoptionen benötigen [9]. Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden auf Basis der Studienergebnisse das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pasireotid für diese Patienten²⁴ bewertet.

Der Nutzenbewertung liegen gleichgerichtete Ergebnisse zweier großer, gut durchgeführter [12] randomisierter kontrollierter Studien der Evidenzstufe I zugrunde. Die Studien betrachteten zwei verschiedene Populationen. Die Studie C2402 schloss insgesamt 198 Patienten mit Akromegalie ein, deren Erkrankung mit Octreotid oder Lanreotid unzureichend kontrolliert war. Die Population der Studie C2402 entspricht damit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pasireotid. Die Studie untersuchte zwei verschiedene Dosierungen von Pasireotid (40 mg und 60 mg) im Vergleich zur Weiterbehandlung mit dem bisherigen Somatostatin-Analogen. In der Studie C2305 mit 358 Patienten wurde der Effekt von Pasireotid mit dem von Octreotid in medikamentös naiven Patienten verglichen. Es wurden sowohl Patienten mit einer vorausgegangen Operation als auch De-Novo-Patienten untersucht. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pasireotid sind insbesondere die Ergebnisse jener Patienten der Studie C2305 relevant, die wegen eines fehlenden Ansprechens am Ende der Kernphase der Studie von Octreotid zu Pasireotid gewechselt waren.

²⁴ Pasireotid ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogen unzureichend kontrolliert sind.

Die in die Studie C2402 eingeschlossenen Patienten befanden sich im Mittel seit über 6 Jahren in Behandlung, ohne dass eine Kontrolle der Erkrankung erreicht wurde. Dies verdeutlicht den enormen therapeutischen Bedarf, der trotz der vorhandenen Therapieoptionen in dieser Indikation noch besteht. Es legt aber auch nahe, dass aufgrund der langen Krankheitsmanifestation kurzfristig keine starken Verbesserungen der klinischen Symptome und der Lebensqualität zu erwarten sind. In Studie C2402 führte die Therapie mit Pasireotid 40 mg und Pasireotid 60 mg zur Absenkung des GH-Werts unter 2,5 µg/l und zur Normalisierung des IGF-1-Werts bei 15,4% bzw. 20% der Patienten. In der Kontrollgruppe wurden hingegen keine Responder beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem normalisierten IGF-1-Wert war in den Pasireotid-Gruppen signifikant größer (26% bzw. 25% für Pasireotid 40 mg und 60 mg gegenüber 0% in der Kontrollgruppe). Der Anteil der Patienten mit einem GH-Wert unter 2,5 µg/l war ebenfalls in beiden Pasireotid-Gruppen signifikant größer als in der Kontrollgruppe (35% bzw. 43% für Pasireotid 40 mg und 60 mg gegenüber 13% für die Kontrolle) (Abbildung 27).

Durch das Wachstum des Adenoms können an der Hypophyse und in benachbarten Strukturen schwerwiegende Schäden auftreten. Klinisch relevant ist eine Reduktion des Tumorumfanges um mehr als 20% [6]. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Tumorumfanges um mehr als 25% betrug 18,5% für Pasireotid 40 mg, 10,8% für Pasireotid 60 mg und 1,5% für die Kontrolle (Abbildung 27). Hinsichtlich der klinischen Symptome wurden Verbesserungen in allen Behandlungsgruppen beobachtet. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich signifikante Verbesserungen in mehreren Kategorien des AcroQoL-Fragebogens für Pasireotid, wohingegen die Veränderungen in der Kontrollgruppe nicht signifikant waren. Die Zwischenergebnisse der Extensionsphase bestätigen die Resultate der Studie C2402 und belegen, dass mit Pasireotid eine dauerhafte biochemische Kontrolle und Symptomverbesserung erzielt werden kann.

Klinische Wirksamkeit

	Pasireotid 40 mg (N = 65)	Pasireotid 60 mg (N = 65)	Kontrolle (N = 68)
Anteil GH-Wert < 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung	10/65 (15,4%)	13/65 (20%)	0
95% CI	[7,63 – 26,48]	[11,1 – 31,77]	[0 - 5,28]
Odds Ratio	16,63	23,03	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

95% CI	[3,32 - unendlich]	[4,72 - unendlich]	
P-Wert	0,0006	< 0,0001	
Anteil IGF-1-Normalisierung	16/65 (24,6%)	17/65 (26,2%)	0
95% CI	[14,77 - 36,67]	[16,03 - 38,54]	[0 - 5,28]
Odds Ratio	30,12	32,66	-
95% CI	[6,28 - unendlich]	[6,84 - unendlich]	-
P-Wert	< 0,0001	< 0,0001	-
Anteil GH-Wert < 2,5 µg/l	23/65 (35,4%)	28/65 (43,1%)	9/68 (13,2%)
95% CI	[23,92 - 48,23]	[2,01 - 13,77]	[6,23 - 23,64]
Odds Ratio	3,62	5,05	-
95% CI	[1,42 - 9,94]	[2,01 - 13,77]	-
P-Wert	0,0024	0,0001	-
Anteil Reduktion des Tumorumfanges > 25%	12/65 (18,5%)	7/65 (10,8%)	1/68 (1,5%)
95% CI	[9,92 - 30,03]	[4,44 - 20,94]	[0,04 - 7,92]
Odds Ratio	15,33	8,20	-
95% CI	[2,14 - 675,9]	[1,01 - 379,7]	-
P-Wert	0,0007	0,0245	-

Nebenwirkungen

	Pasireotid 40 mg	Pasireotid 60 mg	Kontrolle
	(N = 63)	(N = 62)	(N = 66)
	n (%)	n (%)	n (%)
Todesfälle	0	0	0
Grad 3 oder 4 UE	11 (17,5)	12 (19,4)	5 (7,6)
Grad 3 UE	10 (15,9)	12 (19,4)	5 (7,6)

Grad 4 UE	1 (1,6)	0	0
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	6 (9,5)	2 (3,2)	3 (4,5)
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	3 (4,8)	4 (6,5)	0
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	58 (92,1)	53 (85,5)	49 (74,2)
Hyperglykämie-assoziierte Ereignisse	42 (66,7)	38 (61,3)	20 (30,3)
Gastrointestinale Ereignisse			
Diarrhö	10 (15,9)	12 (19,4)	3 (4,5)
Übelkeit	4 (6,3)	4 (6,5)	2 (3,0)
Gallenblasen-assoziierte Ereignisse	8 (12,7)	9 (14,5)	11 (16,7)

Abbildung 27: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie C2402.

In der Studie C2305 wurde die Wirksamkeit von Pasireotid und Octreotid an medikamentös nicht vorbehandelten Patienten untersucht. Im Median waren bei diesen Patienten seit der Diagnose 6 Monate vergangen. Der Anteil der Patienten mit einem GH-Wert unter 2,5 µg/l und einer IGF-1-Normalisierung war für Pasireotid (31%) signifikant höher als Octreotid (19%; $p = 0,007$). Der Anteil der Patienten mit einem GH-Wert unter 2,5 µg/l unterschied sich nur geringfügig zwischen den Gruppen, wohingegen der Anteil mit IGF-Normalisierung für Pasireotid (39%) höher war als für Octreotid (24%). Die Ergebnisse der Extensionsphase zeigen einen leichten Abfall der Ansprechraten über die Zeit, allerdings blieben die Ansprechraten für Pasireotid höher (24% gegenüber 14% in Monat 25). Das Tumolvolumen, die Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität besserten sich in beiden Gruppen (Abbildung 28). Die Ergebnisse zeigen auch, dass sich mit einem frühzeitigen Einsatz von Pasireotid nach der Diagnosestellung eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptome und der Lebensqualität erzielen lassen.

Die Ergebnisse nach dem Crossover liefern zusätzliche Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Pasireotid bei Patienten, die mit Octreotid unzureichend kontrolliert sind und umgekehrt. Die

Ansprechrate in der Gruppe der Patienten, die zu Pasireotid gewechselt waren, war deutlich höher als in der Gruppe der zu Octreotid gewechselten Patienten (17% gegenüber 0%). Bei den Patienten, die zu Pasireotid gewechselt waren, war die Abnahme des Tumorumens größer (24,7%) als bei Patienten, die zu Octreotid gewechselt waren (17,9%). Zudem wurden für Pasireotid leichte Verbesserungen des Schweregrads der klinischen Symptome festgestellt.

Klinische Wirksamkeit

	Pasireotid (N = 176)	Octreotid (N = 182)
Anteil GH-Wert < 2,5 µg/l und IGF-1-Normalisierung	55/176 (31,3%)	35/182 (19,2%)
95% CI	24,5 - 38,7	13,8 - 25,7
Odds Ratio	1,942	-
95% CI	1,190 - 3,168	-
P-Wert	0,007	-
Anteil GH-Wert < 2,5 µg/l	85/176 (48,3%)	94/182 (51,6%)
95% CI	40,7 - 55,9	44,1 - 59,1
Odds Ratio	0,877	-
95% CI	0,579 - 1,328	-
P-Wert	0,838	-
Anteil IGF-1- Normalisierung	68/176 (38,6%)	43/182 (23,6%)
95% CI	31,4 - 46,3	17,7 - 30,5
Odds Ratio	2,087	-
95% CI	1,316 - 3,308	-
P-Wert	0,002	-
Veränderung	-987,1	-801,2

Tumorvolumens		
SD	2448,1	1676,62
Differenz	-185,9	-
P-Wert	0,838	-
Adjustierter P-Wert	0,838	-
Nebenwirkungen		
	Pasireotid	Octreotid
	(N = 178)	(N = 180)
	N (%)	N (%)
Todesfälle	1 (0,6)	2 (1,1)
Grad 3 oder 4 UE	63 (35,4)	46 (25,6)
Grad 3 UE	52 (29,2)	40 (22,2)
Grad 4 UE	11 (6,2)	6 (3,3)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	168 (94,4)	163 (90,6)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	35 (19,7)	27 (15,0)
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	16 (9,0)	9 (5,0)
Hyperglykämie-assoziierte Ereignisse	113 (63,5)	45 (25,0)
Gastrointestinale Ereignisse		
Diarrhö	71 (39,9)	81 (45,0)
Übelkeit	34 (19,1)	46 (25,6)
Verstopfung	10 (5,6)	19 (10,6)
Gallenblasen-assoziierte Ereignisse	71 (39,9)	77 (42,8)

Abbildung 28: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie C2305

Nebenwirkungen

Die Erkenntnisse über das Sicherheitsprofil von Pasireotid basieren auf den beiden Phase-III Studien C2305 und C2402 mit insgesamt 556 Patienten, von denen 241 mit Pasireotid behandelt wurden. Unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung wird sowohl die Zahl der behandelten Patienten als auch die Dauer der Exposition von der Zulassungsbehörde als ausreichend eingestuft [12].

Die meisten Patienten in beiden Studien hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Typische unerwünschte Ereignisse der Somatostatin-Analoga sind gastrointestinale Störungen, Gallensteine und negative Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel. In der Studie C2402 waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Pasireotid 40 mg und 60 mg Hyperglykämie (33,3% und 30,6%), Diabetes mellitus (20,6% und 25,8%) und Diarrhö (15,9% und 19,4%). In der Kontrollgruppe waren es Hyperglykämie und Gallensteine (je 13,6%) sowie Diabetes mellitus (7,6%). Die Häufigkeit von Grad 3/4-Ereignissen war bei mit Pasireotid behandelten Patienten höher. In der Studie C2305 traten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Glukosestoffwechsel (Hyperglykämie, Diabetes mellitus und erhöhte Blutglukosewerte) unter Pasireotid häufiger auf als unter Octreotid. Seltener waren dagegen gastrointestinale Ereignisse: Diarrhö (39,9% versus 45,0%), Gallensteine (32,6% versus 39,4%), Bauchschmerz (18,5% versus 24,4%), Übelkeit (15,2% versus 22,8%) und Verstopfung (5,6% versus 10,6%). Das Sicherheitsprofil der Studie 2305 nach Crossover entsprach weitgehend dem der Studie C2402 [12].

In der Studie C2402 betrug die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) 9,5%, 3,2% und 4,5% für Pasireotid 40 mg, Pasireotid 60 mg und die Kontrolle. SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation traten bei zwei Patienten in der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe (ein Patient mit Anämie und Hyperglykämie sowie ein Patient mit erhöhtem Blutzuckerspiegel) und einem Patienten in der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe (Hyperglykämie) auf. Keine dieser SUE führte zum Studienabbruch. In der Studie kam es zu keinen Todesfällen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Studie C2305 bei 19,7% der Pasireotid-Patienten und bei 15% der Octreotid-Patienten auf. Die häufigsten SUE betrafen die Gallenblase (Pasireotid: 6 Patienten; Octreotid: 5 Patienten). Die meisten dieser Ereignisse konnten erfolgreich behandelt werden. Keines dieser Ereignisse führte zum Studienabbruch. Gallenblasen-assoziierte SUE waren auch die häufigsten SUE mit Bezug zur Studienmedikation. SUE im Zusammenhang mit dem Glukosemetabolismus traten bei fünf Patienten der Pasireotid-Gruppe und einem Patienten der Octreotid-Gruppe auf. Alle Patienten waren zur Studienbeginn bereits entweder prä-diabetisch oder diabetisch. Drei der

fünf Patienten der Pasireotid-Gruppe brachen die Studie ab. In der Studie C2305 ereigneten sich vier Todesfälle, davon je zwei in jeder Gruppe. Kein Todesfall stand im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In der Studie C2402 brachen 4,8% der Patienten der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe und 6,5% der mit Pasireotid 60 mg behandelten Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. In der Kontrollgruppe wurden keine Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen beobachtet. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen betrug in der Studie C2305 9,0% für Pasireotid und 5,0% für Octreotid. Nach Crossover brachen 16,0% der Patienten in der Pasireotid-Gruppe und 0% der Patienten in der Octreotid-Gruppe die Studie ab.

Basierend auf den Ergebnissen der Studien C2305 und C2402 bewertet die Zulassungsbehörde das Sicherheitsprofil von Pasireotid als vergleichbar mit dem von Octreotid und Lanreotid. Ausnahme sind die Hyperglykämien, die während der Behandlung mit Pasireotid häufiger auftreten, aber mit blutzuckersenkenden Therapien beherrschbar sind [12]. Dieser Bewertung wird gefolgt.

4.4.2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität und Morbidität

Die Behandlung von Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie in Studie C2402 führte bei einem hohen Anteil der Patienten zu einer biochemischen Kontrolle (Pasireotid 40 mg: 15,4%; Pasireotid 60 mg: 20%, Kontrolle: 0%; $p = 0,0006$ bzw. $p < 0,0001$). Auch die Ergebnisse zur IGF-1-Normalisierung (Pasireotid 40 mg: 24,6%; Pasireotid 60 mg: 26,2%; Kontrolle: 0%; $p < 0,0001$) und der Anteil der Patienten mit einem GH-Wert unter $2,5 \mu\text{g/l}$ zeigen einen deutlichen signifikanten Effekt zugunsten von Pasireotid (Pasireotid 40 mg: 35,4%; Pasireotid 60 mg: 43,1%; Kontrolle: 13,2%; $p = 0,0024$ bzw. $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Extensionsphase belegen die Dauerhaftigkeit des Behandlungseffekts. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Patienten im Mittel zuvor seit mehr als 6 Jahren erfolglos mit anderen Therapien behandelt wurden. Die hohe Wirksamkeit wird auch durch die Ergebnisse der Studie C2305 bestätigt. Das Erreichen der biochemischen Kontrolle senkt die Morbidität und führt zu einer Normalisierung der Mortalität [2]. Damit liegt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, weshalb entsprechend § 5 Absatz 7 der Verfahrensordnung des G-BA eine Einstufung des Zusatznutzens als erheblich gerechtfertigt ist. Trotz des Vorliegens gleichgerichteter Ergebnisse zweier Studien der Evidenzstufe 1 wird aufgrund der

Verwendung von Surrogatendpunkten die Ergebnissicherheit (Wahrscheinlichkeit) als mittel bewertet.

Für den Endpunkt Tumolvolumenreduktion > 25% ergab sich in der Studie C2402 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Pasireotid (Pasireotid 40 mg: 18,5%; Pasireotid 60 mg: 10,8%; Kontrolle: 1,5%; $p = 0,0007$ bzw. $p = 0,0245$). Aufgrund der Abschwächung schwerwiegender Symptome wird auf Basis dieses Endpunkts ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Die Ergebnisse der Studie C2305 bestätigen die Antitumorwirkung von Pasireotid.

Für die Endpunkte Symptome der Akromegalie und Ringgröße zeigte sich eine Stabilisierung aber keine deutliche Besserung der Erkrankung. Eine mögliche Ursache ist, dass sich aufgrund der langen Krankheitsmanifestation bei der betrachteten Patientenpopulation messbare Verbesserungen der Symptome erst mehrere Jahre nach Erreichen der biochemischen Kontrolle einstellen (vgl. [10]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie C2402 wurden für Pasireotid 40 mg und Pasireotid 60 mg eine spürbare Verbesserung der mit dem AcroQoL erfassten gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt: In der Pasireotid-(40 mg)-Gruppe waren diese Verbesserungen der AcroQoL-Scores gegenüber Studienbeginn für die Subskala „Physical“ statistisch signifikant (5,6 (95% CI [1,0 -10,26]), $p = 0,0183$). In der Pasireotid-(60 mg)-Gruppe wurde eine statistisch signifikante Verbesserung für die Subskalen „Physical“ (5,8 [1,0 -10,51], $p = 0,0179$), „Psychological - Appearance“ (4,8 [0,1 - 9,49], $p = 0,0470$) und den Gesamtscore (5,3 [1,1 – 9,45], $p = 0,0141$) ermittelt. Für die Kontrollgruppe und zwischen den Gruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich unter Berücksichtigung der langen Krankheitsgeschichte (medianer Zeit seit der Diagnose: 50 Monate; durchschnittliche Dauer der vorangegangenen erfolglosen Behandlung: 6 Jahre) ein beträchtlicher Zusatznutzen für Pasireotid.

Nebenwirkungen

Bei den meisten Patienten der Studie C2402 traten unerwünschte Ereignisse auf (Pasireotid 40 mg: 92,1%; Pasireotid 60 mg: 85,5%; Kontrolle: 74,2%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Pasireotid 40 mg: 9,5%; Pasireotid 60 mg: 3,2%; Kontrolle: 4,5%) und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (Pasireotid 40 mg: 4,8%; Pasireotid 60 mg: 6,5%; Kontrolle: 0%) waren insgesamt selten und traten unter Pasireotid häufiger auf als unter der Kontrollmedikation. Das Sicherheitsprofil von Pasireotid ist mit Ausnahme des

höheren Hyperglykämie-Risikos (Pasireotid 40 mg: 66,7%; Pasireotid 60 mg: 61,3%; Kontrolle: 30,3%) mit dem der anderen Somatostatin-Analoga vergleichbar [12]. Hyperglykämien erwiesen sich als reversibel und mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln behandelbar [12]. Die Ergebnisse der Studie C2402 erlauben es Patienten mit einem Hyperglykämie-Risiko vor einem möglichen Behandlungsbeginn zu identifizieren: Hyperglykämie-assoziierte Grad 3 UE wurden für Pasireotid vor allem bei diabetische Patienten beobachtet, selten (<3%) dagegen bei prädiabetischen Patienten und nie bei Patienten mit normaler Glukosetoleranz. Hyperglykämie-assoziierte SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, traten nur bei Patienten auf, die zu Studienbeginn Diabetiker waren. Das Ausmaß des größeren Schadens von Pasireotid im Vergleich zur Kontrolle wird als gering eingestuft.

Zusammenfassend liegt für Pasireotid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analagon unzureichend kontrolliert sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen vor (Abbildung 29).

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

0,0001

Pasireotid 60 mg: 26,2% vs. 0% OR
32,66 (95% CI [6,84 – unendlich]), p <
0,0001

Studie C2305

Pasireotid: 38,6% vs. 23,6%, OR 2,087
(95% CI [1,316 - 3,308], p = 0,002

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid 27,2% (22/81) (95% CI [17,9
– 38,2]) versus Octreotid 5,3% (2/38)
(95% CI [0,6 - 17,7])

GH-Wert < 2,5 µg/l

Studie C2402

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

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

Studie C2305

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

Studie C2305 nach Crossover

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

Wahrscheinlichkeit: mittel¹**Morbidität**

Biochemische Kontrolle (GH < 2,5 µg/l und IGF-1- Normalisierung)	<i>Siehe Mortalität</i>	<i>Siehe Mortalität</i>
IGF-1-Normalisierung	<i>Siehe Mortalität</i>	<i>Siehe Mortalität</i>
GH-Wert < 2,5 µg/l	<i>Siehe Mortalität</i>	<i>Siehe Mortalität</i>
Reduktion Tumorzellen > 25%	<u>Studie C2402</u> Pasireotid 40 mg: 18,5% vs. 1,5%, OR 15,33 (95% CI [2,14 – 675,9]), p = 0,0007	Ausmaß: beträchtlich

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

Veränderung Tumorzellen (SD) Studie C2305

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

Studie C2305 nach Crossover

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

Wahrscheinlichkeit: hoch

Symptome der Akromegalie⁶

Studie C2402

Keine relevanten Unterschiede zwischen
den Behandlungsarmen.

Wahrscheinlichkeit: mittel²

Studie C2305

Keine relevanten Unterschiede zwischen
den Behandlungsarmen.

Studie C2305 nach Crossover³

Pasireotid:

Kopfschmerz: -0,3 (0,77)

Fatigue: -0,1 (0,93)

Schweißausbrüche: -0,0 (0,74)

Parästhesie: -0,1 (0,85)

Arthralgie: -0,1 (0,60)

Octreotid:

Kopfschmerz: 0,3 (0,88)

Fatigue: 0,0 (0,90)

Schweißausbrüche: -0,0 (0,82)

Parästhesie: 0,1 (0,83)

Arthralgie: 0,1 (0,62)

Ringgröße: Kein relevanten
Unterschiede zwischen den
Behandlungsarmen

Wahrscheinlichkeit: hoch

**Gesundheitsbezogene
Lebensqualität**

AcroQoL-Fragebogen Studie C2402 Ausmaß: beträchtlichVeränderung Gesamtscore (SE) Pasireotid 40 mg: 2,5 (2,08) (95% CI [-1,6 - 6,55]), $p^4 = 0,2383$, $p^5 = 0,6990$ Pasireotid 40 mg: 5,3 (2,12) (95% CI [1,1 - 9,45]), $p^4 = 0,0141$; $p^5 = 0,1695$ Veränderung Physical (SE) Pasireotid 40 mg: 5,6 (2,36) (95% CI [1,0 -10,26]), $p^4 = 0,0183$; $p^5 = 0,2206$ Pasireotid 60 mg: 5,8 (2,41) (95% CI [1,0 -10,51]), $p^4 = 0,0179$; $p^5 = 0,2095$ Veränderung Physiological - Appearance (SE) Pasireotid 40 mg: 3,1 (2,33) (95% CI [-1,5 - 7,68]), $p^4 = 0,1884$; $p^5 = 0,4727$ Pasireotid 60 mg: 4,8 (2,39) (95% CI [0,1 - 9,49]), $p^4 = 0,0470$; $p^5 = 0,2148$ Veränderung Personal Relationships (SE) Pasireotid 40 mg: -0,3 (2,71) (95% CI [-5,7 - 5,04]), $p^4 = 0,9072$; $p^5 = 0,7379$ Pasireotid 60 mg: 4,3 (2,75) (95% CI [-1,1 - 9,71]), $p^4 = 0,1207$; $p^5 = 0,3436$ Studie C2305

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

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

Studie C2305 nach Crossover

Keine signifikanten Veränderungen

Wahrscheinlichkeit: mittel²

Nebenwirkungen

UE	<u>Studie C2402</u> Pasireotid 40 mg: 92,1% Pasireotid 60 mg: 85,5%	Größerer Schaden, Ausmaß: gering
----	---	-------------------------------------

Kontrolle: 74,2%

Studie C2305

Pasireotid: 94,4%

Octreotid: 90,6%

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid: 95,1%

Octreotid: 89,5%

Grad 3 oder 4 UE

Studie C2402

Pasireotid 40 mg: 17,5%

Pasireotid 60 mg: 19,4%

Kontrolle: 7,6%

Studie C2305

Pasireotid: 35,4%

Octreotid: 25,6%

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid: 28,4%

Octreotid: 21,1%

SUE

Studie C2402

Pasireotid 40 mg: 9,5%

Pasireotid 60 mg: 3,2%

Kontrolle: 4,5%

Studie C2305

Pasireotid: 19,7%

Octreotid: 15,0%

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid: 9,9%

Octreotid: 15,8%

Abbruch wegen UE

Studie C2402

Pasireotid 40 mg: 4,8%

Pasireotid 60 mg: 6,5%

	Kontrolle: 0%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 9,0%
	Octreotid: 5,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 16,0%
	Octreotid: 0%
Hyperglykämie-assoziierte Ereignisse	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 66,7%
	Pasireotid 60 mg: 61,3%
	Kontrolle: 30,3%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 63,5%
	Octreotid: 25,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 67,9%
	Octreotid: 21,1%
Diarrhö	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 15,9%
	Pasireotid 60 mg: 19,4%
	Kontrolle: 4,5%
	<u>Studie C2305</u>
	Pasireotid: 39,9%
	Octreotid: 45,0%
	<u>Studie C2305 nach Crossover</u>
	Pasireotid: 29,6%
	Octreotid: 21,1%
Übelkeit	<u>Studie C2402</u>
	Pasireotid 40 mg: 6,3%
	Pasireotid 60 mg: 6,5%
	Kontrolle: 3,0%

Studie C2305

Pasireotid: 19,1%

Octreotid: 25,6%

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid: 11,1%

Octreotid: 7,9%

Wahrscheinlichkeit: hoch

Gallenblasen-assoziierte
EreignisseStudie C2402

Pasireotid 40 mg: 12,7%

Pasireotid 60 mg: 14,5%

Kontrolle: 16,7%

Studie C2305

Pasireotid: 39,9%

Octreotid: 42,8%

Studie C2305 nach Crossover

Pasireotid: 24,7%

Octreotid: 18,4%

(1) Herabstufung der Ergebnissicherheit trotz der Vorliegens gleichgerichteter Ergebnisse zweier Studien der Evidenzstufe I aufgrund der Verwendung von Surrogatendpunkten.

(2) Herabstufung der Ergebnissicherheit subjektiv erfasster Ergebnisse aufgrund der unvollständigen Verblindung der Studie C2402.

(3) Veränderung (SD) nach 12 Monaten gegenüber Baseline.

(4) Differenz zwischen den Zeitpunkten.

(5) Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

(6) Die Symptome der Akromegalie wurden mittels einer 5-Punkt-Skala (0 = keine, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = schwer, 4 = sehr schwer) erfasst.

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

Abbildung 29: Ausmaß des Zusatznutzens.

4.4.2.9 Referenzliste für Abschnitt 4.4.2

Soweit nicht anders angegeben wurden die Informationen zu Pasireotid den Berichten der Studien C2402 und C3305 entnommen. Weitere verwendete Quellen:

- 1: Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaursch-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.
- 2: 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.
- 3: 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.
- 4: Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3189-202.
- 5: Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med.* 2013;6:31-8.
- 6: Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One.* 2012;7(5):e36411. doi: 10.1371/journal.pone.0036411. Epub 2012 May 4.
- 7: Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes.* 2004 Feb 27;2:13.
- 8: Webb SM, Badia X, Surinach NL; Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006 Aug;155(2):269-77.
- 9: Störmann S, Schopohl J. Emerging drugs for acromegaly. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014 Mar;19(1):79-97.
- 10: Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004 Feb;25(1):102-52.
- 11: Novartis Pharma GmbH; Fachinformation Signifor (Oktober 2014).

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

13: 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.

14: Pfizer Pharma GmbH; Fachinformation Cabaseril 1mg/Cabaseril 2 mg (September 2013).

15: Ferring Arzneimittel GmbH; Fachinformation Norprolac 25/50 µg / 75 µg / 150 µg Tabletten (Oktober 2013).

16: Meda Pharma; Fachinformation Pravidel 2,5 mg Tabletten (März 2013).

17: Pfizer Pharma GmbH; Fachinformation Somavert (Dezember 2011).

18: Gemeinsamer Bundesausschuss; Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pasireotid. Gemeinsamer Bundesausschuss 6. Dezember 2012.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁵, Molenberghs 2010²⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁷ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁸ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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 >>

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-23 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-23 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	K definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-24 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unk** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unk** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unk** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unk nein

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unk nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unk nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unk nein

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unk neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unk neinAngaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unk neinAngaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unk: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unk: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unk: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unk: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unk:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unk: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unk:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unk:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unk: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unk: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unk oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
