

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo:

Wirkstoff: Pasireotid (nAWG)

Datum der Veröffentlichung: 1. April 2015

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund	5
1. Einführung	7
2. Nutzenbewertung.....	8
2.1. Fragestellung	8
2.2. Zulassungsbegründende Studien	8
2.3. Liste der verwendeten Quellen.....	8
2.4. Studiencharakteristika C2402.....	8
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente C2402	14
2.6. Ergebnisse Studie C2402.....	19
2.7. Supportive Studie C2305.....	22
2.8. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	27
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	28
3.1. Design und Methodik der Studien.....	28
3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit.....	29
3.3. Sicherheit	30
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
5. Zusammenfassung der Bewertung	33
Referenzen.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie C2402

Tabelle 2: Charakterisierung der Behandlung, CL2402

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population)

Tabelle 4: Verzerrungspotential der Endpunkte bei Studie C2402

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse

Tabelle 9: Patienten mit biochemischer Kontrolle GH und IGF-1

Tabelle 10: Patienten mit biochemischer Kontrolle IGF-1

Tabelle 11: Patienten mit biochemischer Kontrolle GH

Tabelle 12: Patienten mit > 25 % Reduktion des Tumorzvolumens

Tabelle 13: Ergebnisse zu UE – Studie CL2402

Tabelle 14: UE bei ≥ 5 % der Patienten in „Alle Grade“-Spalte mit CTCAE-Graden – Studie CL2402

Tabelle 15: Patienten mit biochemischer Kontrolle GH und IGF-1 nach Crossover

Tabelle 16: Patienten mit biochemischer Kontrolle GH nach Crossover

Tabelle 17: Patienten mit biochemischer Kontrolle IGF-1 nach Crossover

Tabelle 18: Reduktion des Tumorzvolumens nach Cross-Over

Tabelle 19: Ergebnisse zu UE nach Crossover

Tabelle 20: UE bei ≥ 3 Patienten in einer der Gruppen nach CTCAE-Graden nach Crossover

Tabelle 21: Studienergebnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf C2402

Abbildung 2: Studienablauf C2305

Abkürzungsverzeichnis

AcroQoL	Acromegaly Quality of Life (Fragebogen)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATG	Autogel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	intravenös
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LAR	Long Acting Release
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimally Important Difference
MRT	Magnetresonanztomographie
n/N	Anzahl
nAWG	Neues Anwendungsgebiet
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Pasireotid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahin gehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und das Arzneimittel damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung).

In seiner Sitzung am 6. Dezember 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pasireotid im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 19. November 2014 hat der Wirkstoff Pasireotid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2014 ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Satz 1 Nr. 2 der VerfO des G-BA zum Wirkstoff Pasireotid (nAWG) eingereicht.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pasireotid (nAWG) zieht der G-BA die Zulassung, die Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die pivotalen Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pasireotid (nAWG) in seiner Sitzung am 24. März 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 18. Dezember 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. April 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Pasireotid (Handelsname Signifor®) ist ein Medikament zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung nicht erfolgreich war oder nicht in Frage kommt, und die auf eine Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analogen nicht ausreichend angesprochen haben.

Der Akromegalie liegt eine chronische Überproduktion des Wachstumshormons zugrunde, die von einem meist gutartigen Tumor der Hypophyse (Hypophysenadenom) verursacht wird. Die chronische Überproduktion führt bei Erwachsenen zu einem Wachstum von Weichteilen, inneren Organen und des Skeletts im Bereich von Händen, Füßen, Kinn und Nase. Zu den weiteren Symptomen zählen Gelenksbeschwerden, Zahnfehlstellungen, die Vergrößerung der Zunge und daraus folgenden Sprechstörungen. Mögliche Folgeerkrankungen einer Akromegalie sind Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herzerkrankungen. Die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit Akromegalie liegt etwa 10 Jahre unter der der Normalbevölkerung.

Die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors und damit die Heilung der Erkrankung ist die Therapie der Wahl. Ist ein solches Vorgehen kontraindiziert oder nicht erfolgreich, wird in der Regel versucht die Erkrankung medikamentös zu therapieren. Am häufigsten kommen dabei Somatostatin-Analoga zum Einsatz. Pasireotid ist ein Wirkstoff aus dieser Medikamentengruppe. Es hemmt die Freisetzung von Adrenocorticotropin und des Wachstumshormons.

Die Zulassung durch die Europäische Kommission wurde am 24. April 2012 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Cushing, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen ein chirurgischer Eingriff fehlgeschlagen ist, erteilt. Seit dem 15. Juni 2012 ist der Wirkstoff auf dem deutschen Markt verfügbar. Am 19. November 2014 hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) die Zulassung auf die Behandlung der Akromegalie ausgeweitet.

2. Nutzenbewertung

2.1. Fragestellung

Pasireotid ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen.

Die pivotalen Zulassungsstudien werden mit ihren Charakteristika und den relevanten Endpunkten dargestellt. Für die Studien und die Endpunkte werden jeweils das Verzerrungspotential bestimmt, die relevanten Ergebnisse dargestellt und einer Bewertung unterzogen.

2.2. Zulassungsbegründende Studien

C2402 ist eine multizentrische, randomisierte, drei-armige Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie.

Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie C2305 herangezogen. Bei der Studie C2305 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, zwei-armige doppelblinde Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit Akromegalie ohne vorherige Therapie. In dieser Studie folgte nach der Hauptphase eine optionale Verlängerung mit einem Crossover für Patienten, die auf die bisherige Behandlung nicht angesprochen hatten.

2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Signifor® wurden folgende Unterlagen herangezogen:

- Herstellerdossier zu Pasireotid
- Studienbericht der Studie C2402
- Studienbericht der Studie C2305
- European Medicines Agency 2014. CHMP assessment report. Pasireotid.

2.4. Studiencharakteristika C2402

Bei der Studie C2402 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, drei-armige Phase-III-Studie. Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie wurden nach einer 4-wöchigen Screeningphase, in der die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden, zufällig zugeteilt auf eine von zwei Pasireotid- Interventionsgruppen (doppelblind: Pasireotid-Long-Acting-Release [LAR] -40mg oder -60mg) oder eine Kontrollgruppe, in der

die bisherige Behandlung mit den Somatostatin-Analoga Octreotid-LAR-30mg oder Lanreotid-Autogel (ATG) -120mg fortgesetzt wurde. Die Kontrollgruppe war nicht verblindet. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen, danach erfolgte entweder ein 8-wöchiges Follow-up zur Sicherheit oder die Patienten konnten an einer Verlängerungsstudie (Extensionsphase) teilnehmen (Abbildung 1). In der Verlängerungsstudie wurde bei Patienten mit biochemischer Kontrolle zum Ende der Hauptstudie die Behandlung mit Pasireotid-LAR-40mg oder -60mg doppelblind fortgesetzt. Pasireotid-Patienten, bei denen in der Hauptstudie keine ausreichende biochemische Kontrolle erzielt wurde, konnten die Behandlung offen mit Pasireotid-LAR-60mg fortsetzen. Patienten der Kontrollgruppe ohne Ansprechen zum Ende der Hauptstudie konnten die Behandlung offen mit Pasireotid fortsetzen.

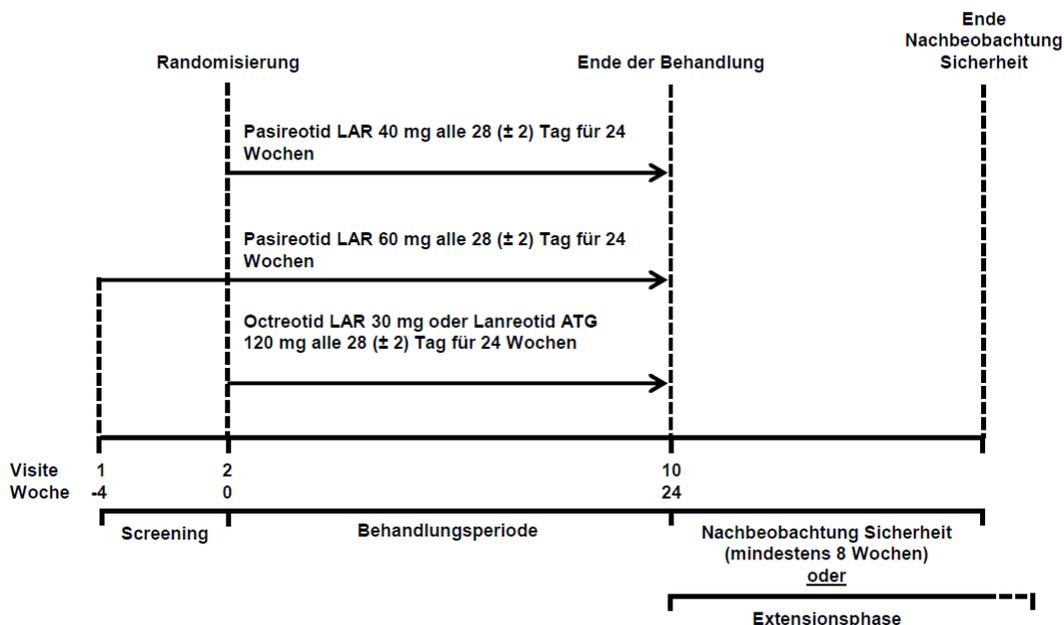


Abbildung 1: Studienablauf C2402

Patienten konnten in die Studie C2402 eingeschlossen werden, wenn sie mindestens 18 Jahre alt waren und ihre Erkrankung nicht ausreichend kontrolliert war, trotz vorangegangener Therapie mit Octreotid-LAR-30mg oder Lanreotid-ATG-120mg, und ein Hypophysenadenom vorlag.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit biochemischer Kontrolle nach 24 Wochen. Biochemische Kontrolle war definiert als ein Wachstumshormon- (GH) Wert $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und Normalisierung des für Geschlecht und Alter adjustierten Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF)-1-Wertes. Zu den sekundären Endpunkten zählen der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Tumorumfangs, Veränderungen in der Akromegalie-Symptomatik, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit (Tabelle 1).

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie C2402

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie
Population	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen oder Männer ≥ 18 Jahre • Unzureichend kontrollierte Akromegalie definiert als mittlere GH-Konzentration $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$ und alters- und geschlechtsadjustierte IGF-1-Konzentration $> 1,3x$ obere Grenze Normalwert • Behandlung mit Octreotid-LAR-30mg oder Lanreotid-ATG-120mg in den 6 Monaten vor Visite 1 • Vorliegen eines Hypophysenadenoms <p>Wichtigste Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitbehandlung mit GH-Rezeptor-Antagonist oder Dopamin-Agonist, außer die Behandlung wurde 8 Wochen vor Visite 1 (Screening) abgebrochen. Diese Patienten müssen mit Monotherapie Octreotid-LAR-30mg oder Lanreotid-ATG-120mg für mindestens 6 Monate vor Beginn der Kombinationstherapie behandelt worden sein und damit unzureichend kontrolliert sein. • Behandlung mit GH-Antagonist • De-novo-Patienten mit sichtbaren Hypophysen-Adenom im MRT • Frühere Pasireotid-Behandlung • Visuelle Einschränkungen aufgrund Kompression des Chiasma Opticum mit Indikation eines chirurgischen Eingriffs • Indikation für chirurgischen Eingriff aufgrund Beschwerden durch Masseneffekt des Tumors • Bestrahlung der Hypophyse in den letzten 10 Jahren vor Visite 1 • Unzureichend kontrollierte Hypothyreose mit stabiler Dosierung einer Hormonersatztherapie • Unzureichend kontrollierte Diabetes (HbA1c $> 8 \%$) bei Visite 1 • Symptomatische Cholelithiasis • Abnormale Koagulation oder Behandlung mit Antikoagulantien, die Thromboplastinzeit oder Partielle Thromboplastinzeit beeinflussen • Kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association Class III oder IV), instabile Angina, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, schwere Reizleitungsstörung des Herzens („advanced heart block“), oder Myokardinfarkt in den 24 Wochen vor Visite 1 • Risikofaktoren für Torsade-Tachykardie • Begleiterkrankungen, die das QT-Intervall verlängern könnten, z. B. autonome Neuropathie, HIV, Zirrhose • Unzureichend kontrollierte Nebennierenrindeninsuffizienz, Diabetes insipidus, Hypogonadismus • Leberkrankungen wie Leberzirrhose, chronische Hepatitis • Leukozyten $< 3 \times 10^9/l$, Hämoglobin $< 90 \%$ untere Grenze Normalwert; Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$
Auswertung	<p>ITT-Population: Alle randomisierten Patienten.</p> <p>Per-Protocoll-Population: Alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und ohne schwerwiegende Protokollverletzung</p> <p>Safety-Population: Alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und mindestens einer validen Untersuchung/Datenerfassung nach Baseline.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Interventionen	Pasireotid-LAR-40mg oder Pasireotid-LAR-60mg
Kontrolle	Octreotid-LAR-30mg oder Lanreotid-ATG-120mg
Studiendauer	Hauptphase 24 Wochen Sicherheits-Follow-up 8 Wochen nach letzter Behandlungsdosis oder Verlängerungsstudie
Ort und Zeitraum der Durchführung	Juli 2010 bis Januar 2013 (Ende Hauptphase) 72 Studienzentren in 18 Ländern
Primäre und sekundäre Endpunkte	<p>Primärer Endpunkt 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 nach 24 Wochen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts nach 12 und 24 Wochen¹⁾ • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l und Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts nach 12 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l nach 12 und 24 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts unter 1,0 µg/l und Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts nach 12 und 24 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts unter 1,0 µg/l nach 12 und 24 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Tumormasse um > 25 % (erfasst mit MRT) nach 24 Wochen • Prozentuale Veränderung der Tumormasse (erfasst mit MRT) nach 24 Wochen • Veränderung der Symptomatik der Akromegalie (Ringgröße, Kopfschmerz, Fatigue, Perspiration, Parästhesie, Osteoarthralgie) • Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (erfasst mit Acromegaly Quality of Life-Fragebogen [AcroQoL]) • Sicherheit und Verträglichkeit • Pharmakokinetik von Pasireotid-LAR-40mg und -60mg
Geplante Subgruppenanalysen	<p>Explorative Analysen geplant für folgende Subgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifizierungsvariablen der Randomisierung (vorherige Octreotid- oder Lanreotid-Behandlung; GH- Wert) • Ethnizität • Alter (< 65 vs. ≥ 65)

¹⁾ Der Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts nach 24 Wochen war laut Studienprotokoll der zentrale sekundäre Endpunkt („key secondary efficacy variable“).

Die in der Zulassungsstudie verwendete Medikation ist in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2: Charakterisierung der Behandlung, CL2402

Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Pasireotid-LAR-40mg intramuskulär, alle 28 (\pm 2) Tage für 24 Wochen oder Pasireotid-LAR-60mg intramuskulär alle 28 (\pm 2) Tage für 24 Wochen.	Fortsetzung der Behandlung der letzten 6 Monate vor Randomisierung mit Octreotid-LAR-30mg intramuskulär oder Lanreotid-ATG intramuskulär/subkutan 120 mg alle 28 (\pm 2) Tage für 24 Wochen.
Unerlaubte Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • Andere Prüfartzneimittel und Therapien • Arzneimittel mit Einfluss auf die GH- oder IGF-1-Konzentration • Arzneimittel, die eine QT-Zeit-Verlängerung bewirken • Nach Möglichkeit Vermeidung von Antikoagulantia oder Wechsel der Begleitmedikation 	

Die Studienpopulation ist in Tabelle 3 beschrieben. Es wurden 198 Patienten randomisiert, je 65 in die beiden Pasireotid-Gruppen und 68 in die Kontrollgruppe.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population)

Merkmal	Pasireotid-LAR-40mg N=65	Pasireotid-LAR-60mg N=65	Kontrollgruppe N=68
Behandelt, n (%)	63 (96,9)	63 (96,9)	66 (97,1)
24-Wochen-Behandlungsperiode abgeschlossen, n (%)	59 (90,8)	57 (87,7)	65 (95,6)
In Extensionsphase	56 (86,2)	53 (81,5)	62 (91,2)
Abbruch, n (%) wegen UE, n (%)	6 (9,3) 2 (3,1)	8 (12,3) 4 (6,2)	3 (4,4) 0
<i>Alter</i> Mittelwert (SD) Median Min-Max	42,9 (14,1) 46,0 18-80	45,8 (14,1) 45,0 20-83	46,2 (13,1) 46,5 18-74
<i>Geschlecht, n (%)</i> weiblich	38 (58,5)	35 (53,8)	38 (55,9)
<i>BMI</i> Mittelwert (SD) Median Min-Max	29,1 (5,0) 28,4 20,0-42,1	29,8 (6,2) 27,5 21,8-49,9	29,5 (5,7) 28,2 19,2-48,0
<i>GH (μg/l)</i> Mittelwert (SD) Median Min-Max	17,6 (35,8) 7,1 1,0-200,0	12,1 (21,8) 5,3 1,4-113,8	9,5 (12,0) 6,1 1,0-92,4

Merkmal	Pasireotid-LAR-40mg N=65	Pasireotid-LAR-60mg N=65	Kontrollgruppe N=68
<i>IGF-1 (standardisiert)</i>			
Mittelwert (SD)	2,6 (1,1)	2,8 (1,1)	2,9 (1,1)
Median	2,3	2,6	2,9
Min-Max	0,9-6,2	1,1-6,7	1,1-6,0
<i>Zeit seit Akromegalie- Erstdiagnose (Monate)</i>			
Mittelwert (SD)	66,4 (61,0)	75,0 (65,5)	80,1 (75,6)
Median	50,0	54,5	53,8
Min-Max	10,1-336,9	7,9-356,6	8,1-357,4
<i>Zeit seit Operation (Monate)</i>			
n	50	41	41
Mittelwert (SD)	58,3 (64,9)	73,9 (51,3)	69,9 (66,3)
Median	32,0	66,0	43,7
Min-Max	3,5-336,9	20,5-228,8	5,1-239,7
Vorherige Bestrahlung, n (%)	2 (3,1)	3 (4,6)	5 (7,4)
<i>Stratifizierungsvariablen Randomisierung, n (%)</i>			
Octreotid	50 (76,9)	50 (76,9)	51 (75,0)
Lanreotid	15 (23,1)	15 (23,1)	17 (25,0)
GH > 2,5 - ≤ 10	47 (72,3)	47 (72,3)	48 (70,6)
GH > 10	18 (27,7)	18 (27,7)	20 (29,4)

2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente C2402

2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte

In Rahmen der Nutzenbewertung wurden folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Anteil der Patienten mit einer biochemischen Kontrolle, definiert als Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l und Normalisierung des alters- und geschlechts-adjustierten IGF-1-Werts nach 24 Wochen (primärer Endpunkt), und die einzelnen Bestandteile des kombinierten Endpunktes:
 - Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des alters- und geschlechts-adjustierten IGF-1-Werts nach 24 Wochen,
 - Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l nach 24 Wochen,
- Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Tumormasse um > 25 % (erfasst mit MRT) nach 24 Wochen,
- Veränderung der Symptomatik der Akromegalie (Ringgröße, Kopfschmerz, Fatigue, Perspiration, Parästhesie, Osteoarthritis),
- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (erfasst mit AcroQoL),
- Sicherheit und Verträglichkeit.

2.5.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie C2402 handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie mit computer-gestützter Erzeugung der Randomisierung und Gruppenzuteilung. Die Kontrollgruppe war nicht verblindet. Dies kann einen Einfluss auf die patientenberichteten Endpunkte haben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Verzerrungspotential der Endpunkte bei Studie C2402

Endpunkt	Verblindung	ITT adäquat	Keine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
Responder GH und IGF-1	Nein	Ja	Ja	Ja	Gering
Responder GH	Nein	Ja	Ja	Ja	Gering
Responder IGF-1	Nein	Ja	Ja	Ja	Gering
Tumorreduktion	Nein	Ja	Ja	Ja	Gering
Symptomatik	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Lebensqualität	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Sicherheit	Nein	Ja	Ja	Ja	Gering ¹⁾

¹⁾ Aufgrund der fehlenden Verblindung können insbesondere die Patienten-berichteten Sicherheitsvariablen ein hohes Verzerrungspotential aufweisen.

2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Abs. 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Die Beschreibung und Einschätzung der Endpunkte findet sich in den folgenden Tabellen.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Ansprechen (GH und IGF-1)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Anteil der Patienten mit Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l und Normalisierung (≤ obere Grenze) des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts nach 24 Wochen.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Die Akromegalie führt langfristig zu einer um ca. 10 Jahre reduzierten Lebenserwartung im Vergleich zur Normalbevölkerung. Ursache der reduzierten Lebenserwartung sind die dauerhaft erhöhten GH- und IGF-1-Werte.</p>
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen Surrogatparameter. Der pU verweist auf Metaanalysen zur erhöhten Mortalität bei Akromegalie und zum Zusammenhang von GH- und IGF-1-Werten mit der Mortalität (siehe nächste Zeile)
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	<p>Durch eine Reduktion der GH Werte auf < 2,5 µg/l und eine Normalisierung (≤ obere Grenze) der alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werte erreichen Patienten mit Akromegalie einer der Normalbevölkerung entsprechende Lebenserwartung.</p> <p>Quelle für die Angaben ist eine Metaanalyse von Holdaway et al (2008). Ziel der Studie war es, den Effekt einer Reduktion von GH- und IGF-1-Werten auf die Mortalität von Patienten mit Akromegalie im Vergleich zu einer Normalpopulation zu beschreiben. Suchstrategie, Einschlusskriterien und Auswertung sind beschrieben. Eine tabellarische Übersicht zu den eingeschlossenen Primärstudien sowie eine Qualitätsbeurteilung der Primärstudien sind nicht berichtet.</p> <p>Eingeschlossen wurden insgesamt 18 Studien mit 4806 Patienten mit 1116 Todesfällen. Bei den Primärstudien handelt es sich um retrospektive Auswertungen von Patientendaten.</p> <p>In neun Studien wurde die Mortalität gruppiert nach GH-Level berichtet (zzgl. ein Abstrakt in dem die Mortalität nur für Patienten oberhalb von GH 2,5 µg/l angegeben wurde). Die Anzahl der Patienten in diesen Studien und die jeweilige Anzahl der Todesfälle sind nicht berichtet.</p> <p>In fünf Studien wurde die Mortalität gruppiert nach IGF-1-Level berichtet (zzgl. eine Studie in dem die Mortalität nur für Patienten mit normalen IGF-1-Werten angegeben wurde). Die Anzahl der Patienten und die Anzahl der Todesfälle in diesen Studien sind nicht berichtet.</p> <p>Die standardisierte Mortalitätsrate von Patienten, die zum letzten Messzeitpunkt der jeweiligen Studie einen GH Wert > 2,5 µg/l hatte ist 1,9 (95%-KI: 1,5-2,4). Die standardisierte Mortalitätsrate von Patienten, die zum letzten Messzeitpunkt der jeweiligen Studie einen GH-Wert < 2,5 µg/l</p>

Mortalität	
	<p>hatten ist 1,1 (95%-KI: 0,9-1,4).</p> <p>Die standardisierte Mortalitätsrate von Patienten, die zum letzten Messzeitpunkt der jeweiligen Studie einen erhöhten IGF-1-Wert hatten ist 2,5 (95%-KI: 1,6-4,0). Die standardisierte Mortalitätsrate von Patienten, die zum letzten Messzeitpunkt der jeweiligen Studie einen normalen IGF-1-Wert hatten ist 1,1 (95%-KI: 0,9-1,4).</p>
Endpunkt	Ansprechen GH-Wert
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l nach 24 Wochen</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Siehe oben Endpunkt: Ansprechen (GH und IGF-1)</p>
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Siehe oben Endpunkt: Ansprechen (GH und IGF-1)
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	<p>Reduktion der GH-Werte auf < 2,5 µg/l</p> <p>Einschätzung: Siehe oben Endpunkt: Ansprechen (GH und IGF-1)</p>
Endpunkt	Ansprechen IGF-1-Wert
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Anteil der Patienten mit einer Normalisierung (\leq obere Grenze) des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts nach 24 Wochen</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Siehe oben Endpunkt: Ansprechen (GH und IGF-1)</p>
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Siehe oben Endpunkt: Ansprechen (GH und IGF-1)
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	<p>Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts</p> <p>Einschätzung: Siehe oben Endpunkt: Ansprechen (GH und IGF-1)</p>

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Ansprechen Reduktion Tumolvolumen
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Tumolvolumen um > 25 % (erfasst mit MRT) nach 24 Wochen.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Durch raumfordernde Wirkung des Tumors kann es zu schwerwiegenden Schäden in umgebenden Hirnstrukturen kommen.</p>

Morbidität	
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Die Reduktion des Tumolvolumens ist ein plausibler Surrogatparameter für die Vermeidung von Schädigungen durch Masseneffekte des Tumors. Es ist unklar, wie hoch der Anteil der betroffenen Patienten ist und welchen Einfluss weitere Eigenschaften des Tumors (z. B. Lage) haben.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	Als Quelle zur Validität des Schwellenwertes wird eine Metaanalyse von Giustina et al (2012) angegeben. Ziel dieser Studie war es, den Effekt einer Octreotid-Behandlung auf die Tumorgroße bei Patienten mit Akromegalie zu beschreiben. Inwiefern eine bestimmte Reduktion der Tumorgroße patientenrelevante Variablen beeinflusst, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Die Validität des Schwellenwertes von > 25 % Reduktion Tumormasse ist unklar.
Endpunkt	Veränderung der Symptomatik der Akromegalie
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Die Symptome Kopfschmerz, Fatigue, Perspiration, Parästhesie, Osteoarthralgie wurden von den Patienten auf einer 5-stufigen Skala beurteilt (keine/mild/moderat/schwer/sehr schwer). Die Ringgröße wurde mit einer Schablone am Ringfinger der nicht-dominanten Hand gemessen. Falls der Umfang des Fingers den der Mess-Schablone überschritt, wurde alternativ am kleinen Finger der nicht-dominanten Hand gemessen. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Hierzu werden keine Angaben gemacht.
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Die Symptome Kopfschmerz, Fatigue, Perspiration, Parästhesie, Osteoarthralgie sind patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Veränderungen der Ringgröße ist unklar.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	Angaben zu MID werden nicht gemacht.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Lebensqualität
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Die Lebensqualität wurde mit dem Acromegaly Quality of Life (AcroQoL-) Fragebogen gemessen. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Hierzu werden keine Angaben gemacht.
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u> “ Der AcroQoL ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Akromegalie.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	Angaben zu MID werden nicht gemacht.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16 codiert und nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 eingestuft. Erfasst wurden UE, die nach Studienbeginn auftraten oder sich verschlimmerten. UE von besonderem Interesse waren Hyperglykämie, gastrointestinale und Gallenblase-assoziierte Ereignisse. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> -
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	---

2.6. Ergebnisse Studie C2402

Die Ergebnisse beziehen sich auf die ITT- Population nach 24 Wochen.

2.6.1. Biochemische Kontrolle GH und IGF-1

Der primäre Endpunkt der Studie CL2402 war die biochemische Kontrolle, definiert als Reduktion des mittleren GH-Werts unter 2,5 µg/l und Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts nach 24 Wochen. Der Anteil der Patienten mit Kontrolle des GH- und des IGF-1-Wertes war signifikant höher in den beiden Pasireotid-Gruppen als in der Kontrollgruppe (Tabelle 9).

Tabelle 9: Patienten mit biochemischer Kontrolle GH und IGF-1

	Pasireotid-LAR-40mg N=65	Pasireotid-LAR-60mg N=65	Kontrollgruppe N=68
n (%)	10 (15,4)	13 (20,0)	0
95%-KI für %	7,6-26,5	11,1-31,8	0-5,3
OR vs. Kontrollgruppe	16,6	23,0	
95%-KI	3,3-∞	4,7-∞	
P-Wert ¹⁾	0,0006	<0,0001	

¹⁾ Adjustierter P-Wert. Die Auswertung für den primären und den zentralen sekundären Endpunkt wurden adjustiert für multiples Testen (Pasireotid-LAR-40mg/Pasireotid-LAR-60mg/Kontrollgruppe für primären und zentralen sekundären Endpunkt). Für die anderen Endpunkte erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen, die angegebenen P-Werte sind explorativ.

Subgruppenanalysen nach Art der vorherigen medikamentösen Therapie (Octreotide vs. Lanreotid) und GH-Level zur Baseline (GH > 2,5 bis ≤ 10 µg/l vs. > 10 µg/l) zeigen jeweils einen höheren Anteil von Patienten mit biochemischer Kontrolle in den mit Pasireotid behandelten Gruppen. Allerdings ist die Fallzahl in den Subgruppen Lanreotid-Behandlung und GH > 10 µg/l nur klein, so dass keine eindeutige Aussage abgeleitet werden kann.

Eine Normalisierung des alters- und geschlechtsadjustierten IGF-1-Werts nach 24 Wochen erreichten 24,6 % bzw. 26,2 % der Patienten in den Pasireotid-Gruppen und kein Patient der Kontrollgruppe (Tabelle 10).

Tabelle 10: Patienten mit biochemischer Kontrolle IGF-1

	Pasireotid-LAR-40mg N=65	Pasireotid-LAR-60mg N=65	Kontrollgruppe N=68
n (%)	16 (24,6)	17 (26,2)	0
95%-KI für %	14,8-36,9	16,0-38,5	0-5,3
OR vs. Kontrollgruppe	30,1	32,7	
95%-KI	6,3-∞	6,8-∞	
P-Wert ¹⁾	0,0006	<0,0001	

¹⁾ Adjustierter P-Wert. Die Auswertung für den primären und den zentralen sekundären Endpunkt wurden adjustiert für multiples Testen (Pasireotid-LAR-40mg/Pasireotid-LAR-60mg/Kontrollgruppe für primären und zentralen sekundären Endpunkt). Für die anderen Endpunkte erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen, die angegebenen P-Werte sind explorativ.

Der Anteil der Patienten mit einem GH-Level < 2,5 µg/l war signifikant höher in den beiden Pasireotid-Gruppen als in der Kontrollgruppe (Tabelle 11).

Tabelle 11: Patienten mit biochemischer Kontrolle GH

	Pasireotid-LAR-40mg N=65	Pasireotid-LAR-60mg N=65	Kontrollgruppe N=68
n (%)	23 (35,4)	28 (43,1)	9 (13,2)
95%-KI für %	23,9-48,2	30,9-56,0	6,2-23,6
OR vs. Kontrollgruppe	3,6	5,1	
95%-KI	1,4-9,9	2,0-13,8	
P-Wert ¹⁾	0,0024	0,0001	

¹⁾ Einseitiger P-Wert aus stratifizierter logistischer Regression.

2.6.2. Reduktion des Tumorvolumens

Der Anteil der Patienten mit einer > 25%igen Reduktion des Tumorvolumens war signifikant höher in den beiden Pasireotid-Gruppen als in der Kontrollgruppe (Tabelle 12).

Tabelle 12: Patienten mit > 25 % Reduktion des Tumorvolumens

	Pasireotid-LAR-40mg N=65	Pasireotid-LAR-60mg N=65	Kontrollgruppe N=68
n (%)	12 (18,5)	7 (10,8)	1 (1,5)
95%-KI für %	9,9-30,0	4,4-20,9	0,04-7,9
OR vs. Kontrollgruppe	15,3	8,2	
95%-KI	2,1-675,9	1,0-379,7	
P-Wert ¹⁾	0,0007	0,0245	

¹⁾ Einseitiger P-Wert aus stratifizierter logistischer Regression.

2.6.3. Symptome der Akromegalie

Hinsichtlich der Veränderung der Kopfschmerzsymptomatik gab es einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Interventionsgruppen (Pasireotid-LAR-40mg: $-0,7 \pm 1,1$ Punkte; Pasireotid-LAR-60mg: $-0,5 \pm 1,0$ Punkte; Kontrollgruppe $0,0 \pm 1,2$ Punkte; $P < 0,05$). Bei den anderen Symptomen (Fatigue, Perspiration, Parästhesie, Osteoarthralgie, Ringgröße) gab es keinen signifikanten Unterschied.

2.6.4. Lebensqualität

Hinsichtlich der mit dem AcroQoL erfassten Lebensqualität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Symptomatik verbesserte sich geringfügig in allen Behandlungsgruppen im Zeitverlauf. Auf einzelnen Skalen des AcroQoL gab es

signifikante Verbesserungen im Zeitverlauf in den mit Pasireotid behandelten Patientengruppen, jedoch nicht in der Kontrollgruppe.

2.6.5. Nebenwirkungen

Zur Evaluation der Nebenwirkungen wurde die Safety-Population verwendet (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung nach Baseline vorlag).

Im Rahmen der Studie C2402 erhielten 125 Patienten mindestens eine Dosis Pasireotid und hatten mindestens eine valide Untersuchung/Datenerfassung nach Baseline. Die mediane Zeit mit Einnahme von Pasireotid waren 24 Wochen (Mittelwert/Standardabweichung: Pasireotid-LAR-40mg: $23,7 \pm 2,5$ Wochen; Pasireotid-LAR-60mg: $23,3 \pm 3,5$ Wochen). Patienten der Kontrollgruppe wurden im Rahmen der Studie im Median über 24 Wochen behandelt (Mittelwert/Standardabweichung: $24,5 \pm 2,6$), waren aber bereits vor Studienbeginn für mindestens 6 Monate in Behandlung mit Octreotid bzw. Lanreotid (Einschlusskriterium für C2402, siehe Tabelle 1). Die mediane Anzahl an Injektionen betrug in allen Studiengruppen sechs.

In Studie C2402 wurden in den Interventionsgruppen von 92 bzw. 86 % der Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet, in der Kontrollgruppe von 74 %. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde von 3 bzw. 2 % der Patienten in den Interventionsgruppen und von keinem Patienten der Kontrollgruppe berichtet. In der Interventionsgruppe brachen drei (5 %) bzw. vier Patienten (7 %) die Behandlung aufgrund eines UE ab, in der Kontrollgruppe gab es keine Abbrüche aufgrund von UE. Es gab keine Todesfälle während der Studie (Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse zu UE – Studie CL2402

Zusammenfassung der UE, Safety-Population	Pasireotid-LAR-40mg (N=63) n (%)		Pasireotid-LAR-60mg (N=62) n (%)		Kontrollgruppe (N=66) n (%)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
Mindestens ein UE	58 (92,1)	11 (17,5)	53 (85,5)	12 (19,4)	49 (74,2)	5 (7,6)
UE assoziiert mit Studienmedikation	45 (71,4)	8 (12,7)	46 (74,2)	8 (12,9)	29 (43,9)	0
Mindestens ein SUE	6 (9,5)	2 (3,2)	2 (3,2)	2 (3,2)	3 (4,5)	2 (3,0)
SUE assoziiert mit Studienmedikation	2 (3,2)	0	1 (1,6)	1 (1,6)	0	0
Mindestens ein zum Abbruch führendes UE	3 (4,8)	2 (3,2)	4 (6,5)	4 (6,5)	0	0
Zum Abbruch führendes UE assoziiert mit Studienmedikation	2 (3,2)	1 (1,6)	4 (6,5)	4 (6,5)	0	0
Zum Tod führendes UE	0		0		0	0

Die häufigsten UE ($\geq 10\%$) in einer der Interventionsgruppen waren Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Diarrhö, Cholelithiasis und Nasopharyngitis. UE mit größerer Häufigkeit ($> 5\%$) in einer der Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe waren Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Diarrhö, Nasopharyngitis, abdominale Schmerzen, Alopezie, erhöhte Glukosewerte, Hypoglykämie, Kopfschmerzen und Atrioventrikular-Block ersten Grades (Tabelle 14).

Tabelle 14: UE bei $\geq 5\%$ der Patienten in „Alle Grade“-Spalte mit CTCAE-Graden – Studie CL2402

Häufigste UE, Safety-Population	Pasireotid-LAR-40mg (N=63) n (%)		Pasireotid-LAR-60mg (N=62) n (%)		Kontrollgruppe (N=66) n (%)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
Hyperglykämie ¹⁾	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 ¹⁾	10 (15,9)	0	12 (19,4)	0	3 (4,5)	1 (1,5)
Cholelithiasis	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
Abdominal-Schmerz	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
Erhöhte Glukosewerte	3 (4,8)	0	4 (6,5)	0	0	0
Hypoglykämie	2 (3,2)	0	4 (6,5)	1 (1,6)	0	0
Übelkeit ¹⁾	2 (3,2)	0	4 (6,5)	0	2 (3,0)	0
Reduzierte 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 Grad 1	4 (6,3)	0	0	0	0	0

¹⁾ UE von besonderem Interesse

2.7. Supportive Studie C2305

2.7.1. Studiendesign

Bei der Studie C2305 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, zwei-armige doppelblinde Phase-III-Studie. Erwachsene Patienten mit Akromegalie ohne vorherige medikamentöse Therapie wurden zufällig zugeteilt auf eine Pasireotid-Interventionsgruppe oder eine Octreotid-Kontrollgruppe. Nach einer zwölfmonatigen Behandlung (Kernphase) erfolgte eine Evaluation der Ergebnisse. Non-Responder konnten danach auf die jeweils

andere Medikation wechseln und wurden dann für weitere 12 Monate (Extensionsphase) behandelt. Dieser Studienteil war ebenfalls verblindet. Im Anschluss daran konnten die Patienten der Interventionsgruppe die Behandlung unverblindet fortsetzen, für die Patienten der Kontrollgruppe war die Studie beendet (Abbildung 2).

Die Ergebnisse der Kernphase dieser Studie beziehen sich somit auf eine unbehandelte Population, die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt werden. Erst nach dem Crossover liegen Ergebnisse für Patienten mit Pasireotid-Behandlung vor, die auf die vorherige Octreotid-Behandlung nicht angesprochen haben. Die Teilnahme an dieser Extensionsphase war optional.

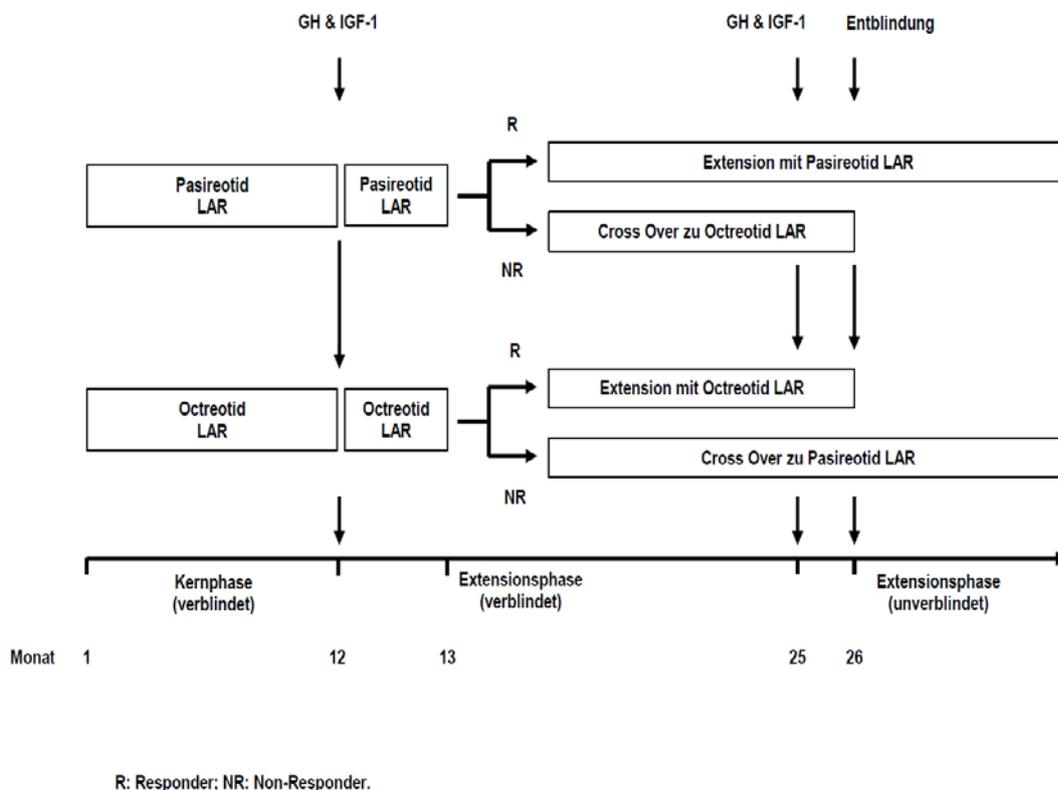


Abbildung 2: Studienablauf C2305

Für Studie C2305 wurden Patienten mit aktiver Akromegalie eingeschlossen, die noch nicht medikamentös behandelt wurden. Die Ausschlusskriterien entsprechen weitestgehend den Ausschlusskriterien der Studie C2402. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit biochemischer Kontrolle. Biochemische Kontrolle war definiert als Reduktion des mittleren GH-Werts auf $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und einer Normalisierung des für Geschlecht und Alter adjustierten IGF-1-Werts. Zu den sekundären Endpunkten für die Crossover-Phase (erfasst bis 12 Monate nach Crossover) zählten der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des mittleren GH-Werts auf $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und einer Normalisierung des für Geschlecht und Alter

adjustierten IGF-1-Werts, die Reduktion des Tumolvolumens, Veränderungen in der Akromegalie Symptomatik, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit.

2.7.2. Ergebnisse zur Wirksamkeit

Der Anteil der Patienten mit Reduktion des mittleren GH-Werts auf $< 2,5 \mu\text{g/l}$ und einer Normalisierung des für Geschlecht und Alter adjustierten IGF-1-Werts war 12 Monate nach Crossover bei Patienten mit Crossover zu Pasireotid 17,3 vs. 0 % bei Patienten mit Crossover zu Octreotid (Tabelle 15).

Tabelle 15: Patienten mit biochemischer Kontrolle GH und IGF-1 nach Crossover

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

Der Anteil der Patienten mit Reduktion des mittleren GH-Werts auf $< 2,5 \mu\text{g/l}$ war 12 Monate nach Crossover bei Patienten mit Crossover zu Pasireotid 44,4 vs. 23,7 % bei Patienten mit Crossover zu Octreotid (Tabelle 16).

Tabelle 16: Patienten mit biochemischer Kontrolle GH nach Crossover

	Pasireotid N=81	Octreotid N=38
Monat 3, n (%) 95%-KI für %	40 (49,4) 38,1-60,7	11 (28,9) 15,4-45,9
Monat 6, n (%) 95%-KI für %	35 (43,2) 32,2-54,7	12 (31,6) 17,5-48,7
Monat 9, n (%) 95%-KI für %	44 (54,3) 42,9-65,4	12 (31,6) 17,5-48,7
Monat 12, n (%) 95%-KI für %	36 (44,4) 33,4-55,9	9 (23,7) 11,4-40,2

Der Anteil der Patienten mit einer Normalisierung des für Geschlecht und Alter adjustierten IGF-1-Werts war 12 Monate nach Crossover bei Patienten mit Crossover zu Pasireotid 27,2 vs. 5,3 % bei Patienten mit Crossover zu Octreotid (Tabelle 17).

Tabelle 17: Patienten mit biochemischer Kontrolle IGF-1 nach Crossover

	Pasireotid N=81	Octreotid N=38
Monat 3, n (%) 95%-KI für %	16 (19,8) 11,7-30,1	3 (7,9) 1,7-21,4
Monat 6, n (%) 95%-KI für %	25 (30,9) 21,1-42,1	3 (7,9) 1,7-21,4
Monat 9, n (%) 95%-KI für %	24 (29,6) 20,0-40,8	4 (10,5) 2,9-24,8
Monat 12, n (%) 95%-KI für %	22 (27,2) 17,9-38,2	2 (5,3) 0,6-17,7

Bei Patienten mit Crossover zu Pasireotid war die mittlere Reduktion des Tumorzvolumens 12 Monate nach Crossover 24,7 vs. 17,9 % bei Patienten mit Crossover zu Octreotid (Tabelle 18).

Tabelle 18: Reduktion des Tumorzvolumens nach Cross-Over

	Pasireotid N=81	Octreotid N=38
Monat 6, n Mittelwert in % (SD)	59 -18,1 (17,7)	27 -12,3 (24,1)
Monat 12, n Mittelwert in % (SD)	46 -24,7 (25,2)	26 -17,9 (27,8)

Bezüglich der Akromegalie-Symptome (Fatigue, Perspiration, Parästhesie, Osteoarthralgie, Kopfschmerzen, Ringgröße) sowie der mit dem AcroQoL erfassten gesundheitsbezogenen Lebensqualität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen nach Crossover.

2.7.3. Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Im Rahmen der Studie C2305 nach dem Crossover erhielten 81 Patienten Pasireotid. Die mediane Zeit mit Einnahme von Pasireotid waren 420 Tage (Mittelwert/Standardabweichung: 450 ± 247 Tage). Patienten der Kontrollgruppe wurden im Rahmen der Studie im Median über 364 Tage behandelt (Mittelwert/Standardabweichung: 342 ± 72). Die längere Behandlungsdauer der Interventionsgruppe ergibt sich aus der unverblindeten Extension der Studie für diese Gruppe über Monat 26 hinaus (siehe Abbildung 2). Die mediane Anzahl an Injektionen betrug 15 in der Pasireotid- und 13 in der Octreotid-Gruppe.

In Studie C2305 traten insgesamt vier Todesfälle (Myokardinfarkt, septischer Schock, Suizid, Aortenaneurysma) auf, jeweils zwei in Interventions- und Kontrollgruppe, drei Todesfälle in

der Kernphase bei nicht medikamentös vorbehandelten Patienten, ein Todesfall nach dem Crossover. Zum Abbruch der Behandlung führende unerwünschte Ereignisse traten bei 2 Patienten (2,5 %) der Pasireotid-Gruppe auf (Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse zu UE nach Crossover

Zusammenfassung der UE	Pasireotid (N=81) n (%)	Octreotid (N=38) n (%)
Todesfälle	1 (1,2)	0
SUE	8 (9,9)	6 (15,8)
SUE assoziiert mit der Studienmedikation	3 (3,7)	1 (2,6)
Zum Abbruch der Behandlung führendes UE	2 (2,5)	0

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Pasireotid-Gruppe waren Hyperglykämie, Diarrhö, Cholelithiasis und Kopfschmerz (Tabelle 20). Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus der Crossover-Phase der Studie sind ähnlich den Ergebnissen der Studie C2402 (Tabelle 14).

Tabelle 20: UE bei ≥ 3 Patienten in einer der Gruppen nach CTCAE-Graden nach Crossover

Häufigste UE	Pasireotid (N=81) n (%)		Octreotid (N=38) n (%)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
CTCAE-Grad				
Hyperglykämie	25 (30,9)	4 (4,9)	5 (13,2)	0
Diarrhö	20 (24,7)	0	7 (18,4)	1 (2,6)
Cholelithiasis	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
Arthralgie	10 (12,3)	0	2 (5,3)	0
Erhöhte Glukosewerte	8 (9,9)	0	0	0
Übelkeit	8 (9,9)	1 (1,2)	3 (7,9)	0
Erhöhte Kreatin Kinase	7 (8,6)	0	6 (15,8)	0
Schwindel	7 (8,6)	0	5 (13,2)	0
Erhöhte Hämoglobinwerte	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

Häufigste UE	Pasireotid (N=81) n (%)		Octreotid (N=38) n (%)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
CTCAE-Grad				
Fatigue	6 (7,4)	0	3 (7,9)	0
Steatosis hepatis	6 (7,4)	0	3 (7,9)	0
Hyperlipidämie	6 (7,4)	0	2 (5,3)	0
Konstipation	5 (6,2)	1 (1,2)	1 (2,6)	0
Reduzierte Glukosetoleranz	5 (6,2)	0	0	0
Hypertension	5 (6,2)	1 (1,2)	3 (7,9)	1 (2,6)
Harntrakt Infektion	5 (6,2)	0	0	0
Gallenblase Polyp	4 (4,9)	0	2 (5,3)	0
Grippe	3 (3,7)	0	3 (7,9)	0
Erhöhte Lipasewerte	3 (3,7)	0	2 (5,3)	0
Übergeben	3 (3,7)	0	2 (5,3)	0
Erhöhte Triglyceride	2 (2,5)	0	4 (10,5)	1 (2,6)

2.8. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Ergebnissen für 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 einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Er begründet diese Einschätzung damit, dass bei einem hohen Anteil von mit Pasireotid behandelten Patienten, die bis dahin nicht auf andere Therapien angesprochen haben, eine Kontrolle der GH- und IGF-1-Werte erzielt werden konnte (erheblicher Zusatznutzen), mit dem höheren Anteil von Patienten mit einer Reduktion des Tumorzvolumens (beträchtlicher Zusatznutzen) und mit der Verbesserung der Lebensqualität auf einzelnen Skalen des AcroQoL von Studienbeginn zu Studienende (geringer Zusatznutzen) bei gleichzeitig nur geringfügig höherem Schadenspotential.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1. Design und Methodik der Studien

Bei den Studien C2402 und C2305 handelt es sich um randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studien zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Pasireotid bei Patienten mit Akromegalie. Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien über interaktive Antwortsysteme, die Baseline-Charakteristika der Studiengruppen waren balanciert. In Studie C2402 gab es eine doppelte Verblindung bzgl. der beiden Pasireotid-Gruppen, aber keine Verblindung zwischen Interventions- und Kontrollmedikation. In Studie C2305 erfolgte die Verabreichung der Medikation inklusive eventuell notwendiger Dosisanpassungen durch eine spezielle, nicht verblindete Pflegekraft. Patienten und Untersucher waren verblindet. Die fehlende Verblindung in Studie C2402 kann bei den patientenberichteten Endpunkten (Symptomatik, Lebensqualität, z. T. Sicherheit) zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Für die Endpunkte bezüglich Veränderungen der GH- und IGF-1-Werte wird das Risiko einer Verzerrung durch fehlende Verblindung als gering eingeschätzt, da diese mittels labordiagnostischer Methoden erfasst wurden. Veränderungen des Tumorumfanges wurden mittels MRT erfasst und zentral ausgewertet. Nur in Studie C2305 erfolgte die zentrale Auswertung verblindet. Die Auswertungen für die Wirksamkeit erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Die Studiendauer der Hauptphase von C2402 betrug 24 Wochen, die von C2305 12 Monate. Die EMA hält das Design beider Studien für adäquat. Die weniger strenge Verblindung in Studie C2402 ist der EMA zufolge akzeptabel, da der primäre Endpunkt ein objektiv erfasster Laborparameter ist. Die Dauer beider Studien wird von der EMA ebenfalls als akzeptabel eingeschätzt.

Für die Studie C2402 wurden Patienten mit Akromegalie eingeschlossen, die auf eine vorherige medikamentöse Behandlung nicht angesprochen haben. Diese Patientenpopulation entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Für die Studie C2305 wurden hingegen Patienten ohne vorherige medikamentöse Therapie eingeschlossen. Allerdings bestand nach Abschluss der Hauptphase der Studie für Patienten, die auf die bisherige Therapie unzureichend angesprochen hatten, die Möglichkeit, an einer Verlängerungsstudie mit Wechsel des Behandlungsarms teilzunehmen (Crossover, Abbildung 2). Die Ergebnisse dieser Studienphase beziehen sich daher ebenfalls auf eine vorbehandelte Population. Da die Teilnahme an dieser Studienphase aber lediglich optional war und nicht mehr von einer Aufrechterhaltung der Randomisierung ausgegangen werden kann, sind die Ergebnisse der Studie C2305 nur als Ergänzung zu den Ergebnissen der relevanteren Studie C2402 aufgeführt.

In der Studie C2402 wurde Patienten mit unzureichend kontrollierter Akromegalie eingeschlossen, die in den 6 Monaten vor Studienbeginn mit Octreotid-LAR-30mg oder Lanreotid-ATG-120mg behandelt wurden. Für Patienten der Kontrollgruppe wurde die Behandlung mit Octreotid oder Lanreotid im Rahmen der Studie fortgesetzt. Bei unzureichender Kontrolle mit einem Somatostatin-Analogen raten die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zitierten Konsensus-Empfehlungen (Giustina et al. 2014) bei Patienten mit partiellem Ansprechen zu einer Kombination von Somatostatin-Analogen und Pegvisomant (Somatotropinrezeptor-Antagonist) und bei Patienten ohne Ansprechen zu einer Monotherapie mit Pegvisomant.

Vergleichbare Empfehlungen finden sich in der Leitlinie der Endocrine Society (Katznelson et al. 2014). Pegvisomant zielt auf die Reduktion von IGF-1, nicht auf die Reduktion von GH und ist daher als Monotherapie ungeeignet für den primären Endpunkt der Studie C2402 (biochemische Kontrolle von GH und IGF-1) (Katznelson et al. 2014).

3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit

Primärer Endpunkt biochemische Kontrolle

Der primäre Endpunkt der Studie C2402 war der 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 nach 24 Wochen. Für diesen Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Effekt zugunsten der Intervention mit einem Anteil von 15 bzw. 20 % der Patienten für die niedrigere bzw. höhere Dosierung von Pasireotid vs. 0 % in der Kontrollgruppe. Der signifikante Effekt zugunsten der Intervention zeigt sich auch in den beiden Komponenten (GH und IGF-1) des kombinierten Endpunkts. Es zeigt sich in diesen Auswertungen jeweils ein höheres Ansprechen bei Patienten, die mit der höheren Dosierung von Pasireotid behandelt wurden. Die Ergebnisse werden unterstützt durch die Ergebnisse aus der Studie C2305 nach Crossover (siehe Tabelle 15 bis Tabelle 17).

Die Reduktion von GH- bzw. IGF-1-Werten ist ein Surrogatparameter. Der pU führt an, dass es sich bei der Akromegalie um eine chronische Erkrankung handelt, die nicht akut tödlich verläuft, aber langfristig zu einer Reduktion der Lebenserwartung führt, insbesondere aufgrund kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen. Eine Studie mit dem Endpunkt Mortalität wäre aufgrund der erheblichen Dauer sowohl unpraktikabel als auch unethisch. Daher wird ein Surrogatparameter – die biochemische Kontrolle von GH- und IGF-1-Werten – als Endpunkt benutzt, der mit einer Normalisierung der Lebenserwartung assoziiert ist. Als Quelle für den Zusammenhang von Lebenserwartung und biochemischer Kontrolle wird auf eine Metaanalyse von Holdaway et al. (2008) verwiesen (siehe Tabelle 5). Die EMA hält den Endpunkt biochemische Kontrolle für angemessen. Die Leitlinie der Endocrine Society (Katznelson et al. 2014) nennt ebenfalls als Ziel einer Therapie der Akromegalie die biochemische Kontrolle von GH- und IGF-1-Werten.

Als Cut-off-Wert zur Definition der biochemischen Kontrolle der GH-Werte wurden 2,5 µg/l festgesetzt. Dies entspricht der Einteilung in der Metaanalyse von Holdaway et al (2008). Neuere Empfehlungen (Giustina et al. 2014, Katznelson et al. 2014) raten zu einem strengeren GH-Cut-off-Wert von 1,0 µg/l als Therapieziel, da der 2,5µg/l-Cut-off basierend auf retrospektiven Auswertungen mit zum Teil weniger sensitiven, nicht mehr gebräuchlichen Assays festgelegt wurde. Post-hoc-Auswertungen mit diesem strengeren Grenzwert zeigen einen signifikanten Effekt von Pasireotid-LAR-60mg, aber keinen signifikanten Effekt für Pasireotid-LAR-40mg.

Reduktion des Tumorummens

Bei Patienten mit Akromegalie ist die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors die Erstlinientherapie. Diese Therapieoption war bei den für die Studie C2402 eingeschlossenen Patienten nicht möglich bzw. nicht erfolgreich. Durch raumfordernde Wirkungen des Tumors kann es zu schwerwiegenden Schäden in umgebenden Hirnstrukturen kommen. Die Reduktion der Tumormasse ist somit ein Surrogatparameter für die Vermeidung solcher Schädigungen. Als Cut-off-Wert für die Definition eines Ansprechens wurde im Rahmen der Studie eine Reduktion um 25 % gewählt. Die Begründung für diesen Wert ist unklar. Nach der Einschätzung der Acromegaly Consensus Group (Giustina et al. 2014) sind rein prozentuale Cut-offs zweifelhaft hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz. In Studie C2402 war der Anteil der Patienten mit einer mindestens 25%igen Reduktion des Tumorummens höher in den Pasireotid-Gruppen, als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (bei einseitigem Test), das Konfidenzintervall sehr groß. Die Auswertungen für die sekundären Endpunkte sind dem Studienbericht zufolge explorativ.

Lebensqualität und Symptome

Bei den Endpunkten Symptomatik der Akromegalie und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte. Aufgrund der fehlenden Verblindung muss von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden. Ein signifikanter Unterschied zugunsten der Pasireotid-Gruppen wurde lediglich bezüglich der Kopfschmerz-Symptomatik berichtet. Die klinische Relevanz des Unterschiedes (weniger als 1 Punkt auf einer 5-Punkt-Skala) ist allerdings unklar. Hinsichtlich der weiteren erfassten Symptome (Fatigue, Perspiration, Parästhesie, Osteoarthralgie, Ringgröße) sowie der Lebensqualität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse werden von den Ergebnissen aus der Studie C2305 gestützt.

3.3. Sicherheit

Aus den Studien C2402 und C2305 nach Crossover liegen Daten zu Nebenwirkungen von Pasireotid für 206 medikamentös vorbehandelte Patienten vor. Aufgrund eines vergleichbaren Sicherheitsprofils hat die EMA ergänzend Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus beiden Studien unabhängig von der medikamentösen Vorbehandlung (d. h. inklusive Daten aus C2305 vor dem Crossover) zusammengefasst. Für diese Auswertung liegen Angaben zu 384 Patienten mit Pasireotid-Behandlung vor. Insgesamt hält die EMA angesichts der Seltenheit der Erkrankung die in den Studien eingeschlossene Patientenzahl und die Behandlungsdauer zur Einschätzung des Sicherheitsprofils von Pasireotid für akzeptabel.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei den mit Pasireotid behandelten Patienten waren Hyperglykämie, Diarrhö, Cholelithiasis und Diabetes. Insbesondere Hyperglykämie war bei den mit Pasireotid behandelten Patienten häufiger als in den Kontrollgruppen. In der Pasireotid-Gruppe begannen 36 % der Patienten eine anti-diabetische Therapie (in der Regel mit oralen Antidiabetika) nach Studienbeginn (EMA S. 108). Hyperglykämie trat gehäuft bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren zur Baseline auf und war seltener bei

Patienten, bei denen eine biochemische Kontrolle erreicht werden konnte, was möglicherweise auf eine Reduktion der Insulinresistenz durch die Reduktion des GH-Levels hindeutet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren vor allem Hyperglykämien und Gallenblase-assoziiert. Studienabbrüche aufgrund der Studienmedikation waren selten (5 % bzw. 7 % für Pasireotid-LAR-40mg bzw. -60mg in C2402), traten aber häufiger in den Pasireotid-Gruppen als in der Kontrollgruppe (0 %) auf. Allerdings erhielten die Patienten der Kontrollgruppe ihre Medikation entsprechend der Einschlusskriterien seit mindestens sechs Monaten vor Studienbeginn, so dass eine Gewöhnung an das Medikament bzw. eine Selektion von Patienten, die das Medikament eher vertragen, möglich ist. In Studie C2402 gab es keine Todesfälle, in Studie C2305 gab es vier Todesfälle (Myokardinfarkt, septischer Schock, Suizid, Aortenaneurysma), je zwei in Interventions- und Kontrollgruppe, die nach Einschätzung der Untersucher und der EMA nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.

Bei Somatostatin-Analoga gehören gastrointestinale, Gallenblase-assoziierte und den Glukosestoffwechsel betreffende Störungen zu den häufigsten Nebenwirkungen. Dieses Bild zeigt sich auch in den vorliegenden Studien zu Pasireotid. Die EMA interpretiert die vorliegenden Daten so, dass das Sicherheitsprofil von Pasireotid und Octreotid weitestgehend vergleichbar ist. Ausgenommen davon sind die häufigeren und schwereren Hyperglykämien unter Pasireotid, die aber in der Regel durch orale Antidiabetika kontrollierbar waren. Insgesamt stuft die EMA das Sicherheitsprofil von Pasireotid als akzeptabel ein.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Pasireotid (Signifor®) wird als tiefe intramuskuläre Injektion von geschultem medizinischem Fachpersonal angewendet. Die Pasireotid-Suspension darf erst unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Der Wirkstoff Pasireotid ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie. Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Signifor® basiert auf der Studie C2402. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Pasireotid bei Patienten mit Akromegalie. Aufgrund des Designs und der Methodik wird von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der Studie C2402 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Pasireotid ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) in den Studien gezeigt werden konnte.

Tabelle 21: Studienergebnisse

Endpunkt	Pasireotid-LAR-40mg	Pasireotid-LAR-60mg	Kontrollgruppe (KG)	Effekt
Primärer Endpunkt				
Ansprechen GH + IGF-1 (%) OR (95%-KI) vs. KG P-Wert	15,4 16,6 (3,3-∞) 0,0006	20,0 23,0 (4,7-∞) <0,0001	0 -	↑↑
Morbidität				
Ansprechen GH (%) OR (95%-KI) vs. KG P-Wert	35,4 3,6 (1,4-9,9) 0,0024	43,1 5,1 (2,0-13,8) 0,0001	13,2 -	↑↑
Ansprechen IGF-1 (%) OR (95%-KI) vs. KG P-Wert	24,6 30,1 (6,3-∞) 0,0006	26,2 32,7 (6,8-∞) <0,0001	0 -	↑↑
Ansprechen Tumolvolumen (%) OR (95%-KI) v.s KG P-Wert	18,5 15,3 (2,1-675,9) 0,0007	10,8 8,2 (1,0-397,7) 0,0245	1,5 -	↑↑
Verbesserung Symptomatik Kopfschmerz Punkte (SD) P-Wert vs. KG	-0,7 (± 1,1) 0,001	-0,5 (± 1,0) 0,010	0,0 (± 1,2)	↑
Fatigue	Kein signifikanter Unterschied			↔
Perspiration	Kein signifikanter Unterschied			↔
Parästhesie	Kein signifikanter Unterschied			↔
Osteoarthralgie	Kein signifikanter Unterschied			↔
Ringgröße	Kein signifikanter Unterschied			↔

Endpunkt	Pasireotid-LAR-40mg	Pasireotid-LAR-60mg	Kontrollgruppe (KG)	Effekt
Lebensqualität				
AcroQoL	Kein signifikanter Unterschied			↔
Unerwünschte Ereignisse				
Todesfälle	-	-	-	
Mindestens ein UE, n (%)	58 (92,1)	53 (85,5)	49 (74,2)	
Mindestens ein SUE n, (%)	6 (9,5)	2 (3,2)	3 (4,5)	
Abbruch aufgrund UE, n (%)	3 (4,8)	4 (6,5)	0	

Referenzen

European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Pasireotide. London EMA, 2014.

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.

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. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10(4):243-8.

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;159(2):89-95.

Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(11): 3933-51.

Novartis AG. Herstellerdossier zu Pasireotid.

Novartis AG. Studienbericht der Studie C2402.

Novartis AG. Studienbericht der Studie C2305.