

IQWiG-Berichte – Nr. 286

**Pasireotid (neues
Anwendungsgebiet) –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G14-14
Version: 1.0
Stand: 12.03.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pasireotid (neues Anwendungsgebiet) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.12.2014

Interne Auftragsnummer:

G14-14

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kosching

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anja Schwalm
- Andreas Gerber-Grote

Schlagwörter: Pasireotid, Akromegalie, Medizinische Versorgungskosten

Keywords: Pasireotide, Acromegaly, Health Care Costs

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	5
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
3.2.6 Versorgungsanteile	7
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	7
4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
5 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	9
5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	10
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
6 Literatur	11
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Pasireotid.....	7
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	9
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMRabattG	Gesetz über Rabatte für Arzneimittel
AWG	Anwendungsgebiet
FuG	Fach- und Gebrauchsinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Pasireotid (Signifor) ist ein Medikament zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus stand der/die Berater/-in im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen zur Verfügung. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA) [1].

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Akromegalie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation (FuG) als 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-Analogon unzureichend kontrolliert sind [2].

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine zuverlässigen epidemiologischen Daten für Deutschland vorliegen. Aus verschiedenen internationalen (u. a. aus Nordirland, Schweden, Spanien und Südkorea) epidemiologischen Studien und Übersichtsarbeiten leitet der pU eine Prävalenzrate von 40 bis 70 Fällen pro 1 000 000 Einwohner und eine Inzidenzrate von 3 bis 4 Fällen pro 1 000 000 Einwohner her [3-9].

Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation geht der pU in mehreren Schritten vor:

- Ausgehend von der oben angegebenen Prävalenzrate und unter Berücksichtigung, dass 1,4 % [10] der Betroffenen Kinder sind, berechnet der pU eine Spanne von 2746 bis 4806 erwachsenen GKV-Patienten in Deutschland im Jahr 2011.
- Im Weiteren wird auf Basis der Angaben aus dem deutschen Akromegalie-Register davon ausgegangen, dass bei 89,3 % der Patienten eine Hypophysen-Operation durchgeführt wird [11]. Die Remissionsrate wird vom pU auf Basis einer unsystematischen Übersichtsarbeit mit 46 % bis 85 % angegeben [12].
- Für die weitere Berechnung wurde angenommen, dass alle Patienten, bei denen keine Operation durchgeführt wurde (10,7 %) oder diese nicht erfolgreich war (15 % bis 54 %), medikamentös mit Somatostatin-Analoga behandelt werden (662 bis 2832 Patienten). Der pU verweist darauf, dass diese Annahme zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führen kann, da nicht alle Patienten eine Arzneimitteltherapie erhalten oder mit anderen Arzneimitteln (z. B. Dopamin-Agonisten) behandelt werden.
- Im letzten Schritt geht der pU davon aus, dass bei 60 % dieser Patienten eine biochemische Kontrolle (Growth-Hormone-Wert unter 2,5 µg/l und Normalisierung des Insulin-like-growth-factor-1-Wertes) durch die medikamentöse Therapie erreicht werden kann [13,14]. Als Grundlage dieser Annahme werden eine unsystematische Übersichtsarbeit und eine klinische Studie zum Vergleich zweier Somatostatin-Analoga

zitiert. Die 40 %, bei denen keine biochemische Kontrolle erreicht wird, stellen laut pU die Zielpopulation für die Behandlung mit Pasireotid dar.

Mit der beschriebenen Vorgehensweise errechnet der pU eine Spanne von 265 bis 1133 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten ist im Wesentlichen auf Grundlage der vom pU präsentierten Daten rechnerisch nachvollziehbar.

Nicht nachvollziehbar sind folgende methodische Vorgehensweisen:

- Unklar ist, warum bei der Angabe der Remissionsraten die Adenomgröße nicht berücksichtigt wurde. Der pU selbst weist daraufhin, dass die Remissionsraten in Abhängigkeit von der Adenomgröße variieren (Makroadenom 40 % bis 60 %, Mikroadenom 70 % bis 90 %) [9]. Es wird weiterhin erläutert, dass eine Remission durch eine Operation nur bei rund 50 % der Patienten zu erwarten sei, da die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein Makroadenom haben [13]. Bei Berücksichtigung der Adenomgröße würde sich die Unsicherheit reduzieren und die vom pU errechnete Spanne der Anzahl der GKV-Patienten kleiner werden.
- Unklar ist außerdem der Anteil der Patienten (60 %), bei denen eine biochemische Kontrolle durch die Therapie mit Somatostatin-Analoga erreicht wird. In den vom pU angegebenen Quellen Tutuncu 2012 und Melmed 2009 werden Anteile von 63,9 %, 65 % und 78,1 % angegeben [13,14]. In Abschnitt 3.2.1 des Dossiers wird weiterhin eine unsystematische Übersichtsarbeit zitiert [9], in welcher von einem Anteil von 60 % berichtet wird. Diese Angabe stützt sich auf eine Veröffentlichung von Bevan 2005, die sich dort allerdings nicht finden lässt [15].

Zusammenfassend ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aufgrund der genannten methodischen Unklarheiten mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine Veränderungen der Häufigkeit des Auftretens von Hypophysenadenomen zu erwarten ist. Dies begründet er insbesondere damit, dass die Krankheit zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auftritt und der Einfluss des demografischen Wandels auf die Häufigkeit der Erkrankung als gering einzuschätzen ist.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer der Therapie mit Pasireotid geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus, bei der alle 28 Tage eine Injektion erfolgt. Diese Angaben sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Angaben der FuG [2].

Rechnerisch ergeben sich 13,036 Behandlungen pro Jahr. Diese Behandlungszahl wird den weiteren Kostenberechnungen des pU zugrunde gelegt. Da in diesem Fall nur vollständige Behandlungen zu berücksichtigen sind, ist eine Anzahl von 13 Behandlungen pro Jahr zugrunde zu legen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch pro Behandlung wird vom pU mit 20 mg bis 60 mg angegeben. Diese Angaben sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der FuG [2].

3.2.3 Kosten

Pasireotid ist in den neuen Wirkstärken (20, 40 und 60 mg) erstmals mit dem Stand 01.02.2015 in der Lauer-Taxe gelistet.

Den Apothekenverkaufspreis gibt der pU korrekt mit 2934,52 € (20 mg Wirkstoffstärke) und 3442,25 € (40 bzw. 60 mg Wirkstoffstärke) pro Packung an. Im weiteren Verlauf erläutert der pU, dass der Herstellerabgabepreis als Grundlage für die Berechnung des Apothekenabgabepreises mit dem GKV-Spitzenverband in einer Vereinbarung nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V festgelegt wurde. Hierbei werden die gesetzlichen Abschläge nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V sowie § 1 des Gesetzes über Rabatte für Arzneimittel (AMRabattG) durch die vereinbarten Erstattungsbeträge abgelöst.

Nach Abzug des seit 01.01.2015 geltenden Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € ergeben sich Kosten von 2932,75 € (20 mg Wirkstoffstärke) und von 3440,48 € (40 bzw. 60 mg Wirkstoffstärke) pro Packung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der FuG [2]. Es ergeben sich jährliche Kosten pro Patient in Höhe von 729,45 €

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Pasireotid mit 38 959,94 € bis 45 578,56 €. Die Jahrestherapiekosten werden vom pU leicht überschätzt, da eine Anzahl von 13,036 Behandlungen anstatt 13 Behandlungen zugrunde gelegt wurde. Die Jahrestherapiekosten sind aber in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Pasireotid

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Patientengruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahresthera- piekosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (265-1133 Patienten)	Jahresthera- piekosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (265-1133 Patienten) ^a
Pasireotid	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.	38 959,94	10 324 384,38	38 855,20	10 296 628,00
		bis	bis	bis	bis
		45 578,56	51 640 513,34	45 455,69	51 501 296,77

a: gemäß Modul 3 (pU)
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3.2.6 Versorgungsanteile

Pasireotid wird nach Angaben des pU vornehmlich im ambulanten Bereich eingesetzt. Der pU nimmt an, dass derzeit und zukünftig ein beträchtlicher Teil der Zielpopulation mit dem Wirkstoff Pegvisomant oder Dopamin-Agonisten behandelt wird, welche ebenfalls für das Indikationsgebiet zugelassen sind. Der pU geht weiterhin davon aus, dass nach einer Dosiserhöhung auf 60 mg ein Fünftel der Patienten eine biochemische Kontrolle erreichen, und vermutet, dass nur maximal zwischen 80 und 227 Patienten dauerhaft mit Pasireotid behandelt werden. In diese Berechnung des pU gehen weder die Abbruchraten noch der Anteil der Patienten ein, die mit anderen Medikamenten behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist aufgrund methodischer Unklarheiten (keine Differenzierung der Remissionsraten nach Adenomgröße, nicht nachvollziehbare Angaben zum Anteil der Patienten mit biochemischer Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie) mit Unsicherheit behaftet.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind nachvollziehbar und in der Größenordnung trotz einer Unschärfe in der Behandlungshäufigkeit in der Größenordnung plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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 [2].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Pasireotid	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.	265 bis 1133 ^a	Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist aufgrund methodischer Unklarheiten mit Unsicherheit behaftet.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Pasireotid	Erwachsene Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin-Analagon unzureichend kontrolliert sind.	38 959,94 bis 45 578,56 ^a	Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind nachvollziehbar und trotz einer Unschärfe in der Behandlungshäufigkeit in der Größenordnung plausibel. Unter Zugrundelegung einer Häufigkeit von 13 Behandlungen pro Jahr ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 38 855,20 € bis 45 455,69 €
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
2. Novartis Pharma. Signifor Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly: a study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988; 223(4): 327-335.
4. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest* 1993; 16(3): 181-187.
5. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2(1): 29-41.
6. Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(4): 577-585.
7. Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Skrobek-Engel G, Franz H et al. The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(9): 498-505.
8. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J* 1990; 59(1): 55-62.
9. Störmann S, Schopohl J. Emerging drugs for acromegaly. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014; 19(1): 79-97.
10. Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Franz H, Quabbe HJ, Schulte HM et al. Age and sex as predictors of biochemical activity in acromegaly: analysis of 1485 patients from the German Acromegaly Register. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(3): 400-405.
11. Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaursch-Hancke C, Mayr B et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(1): 39-47.
12. Swearingen B. Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 1073-1081.
13. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009; 119(11): 3189-3202.
14. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary* 2012; 15(3): 398-404.

15. Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1856-1863.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?