

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 –Telotristatethyl (Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö)

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 03.05.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Telotristatethyl wie folgt ergänzt:**

Telotristatethyl

Beschluss vom: 5. April 2018

In Kraft getreten am: 5. April 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

Xermelo[®] ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Telotristatethyl 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der Studie TELESTAR (LX1606.301) zu Woche 12

Studie TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)	Telotristatethyl vs. Placebo
	Median (min; max)	Median (min; max)	Mediane Differenz ^{aj} [95%-KI], p-Wert
Mortalität			

Morbidität			
Stuhlfrequenz			
Veränderung der Stuhlfrequenz während der Behandlungsphase			
Anzahl Stuhlgänge pro Tag zu Baseline ^{b)}	5,06 (3,5; 9,0)	5,49 (3,52; 12,97)	
Veränderung Anzahl Stuhl- gänge pro Tag ^{c)}	-0,614 (-2,65; 0,80)	-1,338 (-6,06; 1,63)	-0,812 [-1,256; -0,280], <0,001

Studie TELESTAR	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)	Telotristatethyl vs. Placebo
	Median (min; max)	Median (min; max)	Mediane Differenz ^{a)} [95%-KI], p-Wert
Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche			
Woche 1, n (%)	44 (97,8)	44 (97,8)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,214 (-1,92;1,00)	-0,434 (-5,20;2,75)	-0,255 [-0,687;0,213], 0,44
Woche 2, n (%)	42 (93,3)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,540 (-2,35;0,86)	-0,862 (-5,66;2,21)	-0,494 [-0,950;-0,030], 0,051
Woche 3, n (%)	44 (97,8)	45 (100)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,521 (-2,63;1,47)	-1,199 (-6,63;1,75)	-0,922 [-1,440;-0,429], <0,001
Woche 4, n (%)	42 (93,3)	44 (97,8)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,718 (-2,92;1,57)	-1,445 (-5,27;2,18)	-0,713 [-1,274;-0,179], 0,014
Woche 5, n (%)	39 (86,7)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,884 (-2,69;1,71)	-1,464 (-6,20;1,39)	-0,736 [-1,365;-0,129], 0,030
Woche 6, n (%)	40 (88,9)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,656 (-2,78;1,04)	-1,463 (-6,91;1,61)	-0,800 [-1,353;-0,219], 0,016
Woche 7, n (%)	39 (86,7)	42 (93,3)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-1,050 (-3,63;1,35)	-1,394 (-6,06;2,32)	-0,570 [-1,100;-0,032], 0,06
Woche 8, n (%)	40 (88,9)	43 (95,6)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,714 (-3,78;1,76)	-1,579 (-5,91;2,35)	-0,854 [-1,369;-0,401], 0,001
Woche 9, n (%)	38 (84,4)	42 (93,3)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,969 (-3,03;1,29)	-1,780 (-6,06;1,64)	-0,793 [-1,294;-0,216], 0,004
Woche 10, n (%)	38 (84,4)	41 (91,1)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,831 (-2,65;1,90)	-1,929 (-6,91;2,21)	-0,953 [-1,522;-0,415], <0,001
Woche 11, n (%)	36 (80,0)	40 (88,9)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,679 (-4,17;1,57)	-1,736 (-6,77;3,32)	-0,719 [-1,357;-0,062], 0,044
Woche 12, n (%)	35 (77,8)	37 (82,2)	
Veränderung Anzahl Stuhlgänge pro Tag	-0,920 (-3,74;1,19)	-1,365 (-6,20;1,13)	-0,623 [-1,321;0,015], 0,09
Abdominalschmerz			
Abdominalschmerz zu Baseline ^{d)}	1,385 (0,00;8,04)	2,00 (0,00;7,83)	
Veränderung der abdominalen	0,0 (-3,79;2,84)	-0,213 (-7,48;1,95)	-0,168 [-0,541;0,224],

Studie TELESTAR	Placebo (N=45)		Telotristatethyl (N=45)		Telotristatethyl vs. Placebo
	Median (min; max)		Median (min; max)		Mediane Differenz ^{a)} [95%-KI], p-Wert
Schmerzen ^{c)}					0,26
Zwängender Stuhldrang					
Anteil Tage an denen zwängender Stuhldrang berichtet wurde ^{e)}	0,905 (0,00; 1,00)		0,810 (0,06; 1,00)		-0,024 [-0,158;0,021], 0,35
Übelkeit					
Anteil Tage, an denen Übelkeit berichtet wurde ^{e)}	0,193 (0,00; 1,00)		0,173 (0,00;1,00)		0,009 [-0,084;0,107], 0,69
Adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms					
Anteil Wochen, in denen adäquate Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms berichtet wurde ^{e)}	0,100 (0,00;1,00)		0,091 (0,00;1,00)		0,00 [0,00;0,091], 0,58

Studie TELESTAR	Placebo (N=45)		Telotristatethyl (N=45)		Telotristatethyl vs. Placebo
	n (%)	Median (min; max)	n (%)	Median (min; max)	Mediane Differenz ^{a)} [95%-KI], p-Wert
Krankheitsbedingte Symptome anhand ausgewählter Skalen des EORTC QLQ-C30					
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö ^{''}					
Baseline	41 (91)	66,67 (0,00;100)	40 (88,9)	100 (0,00;100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	0,00 (-66,67;33,33)	39 (86,7)	-16,67 (-66,67;50,00)	-16,67 [-16,67;0,00], 0,037
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit ^{''}					
Baseline	41 (91)	33,33 (0,00;100)	41 (91)	33,33 (0,00;100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	0,00 (-66,67;66,67)	40 (88,9)	0,00 (-50,00;50,00)	16,67 [0,00;16,67], 0,013
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Krankheitsbezogene Sorgen ^{''} erhoben mittels EORTC QLQ-GI.NET21					
Baseline	41 (91)	33,33 (0,00;88,89)	42 (93,3)	33,33 (0,00;100)	-
Veränderung während Behandlungsphase	38 (84,4)	-4,17 (-27,78;27,78)	41 (91)	2,78 (-55,56;38,89)	11,11 [0,00;16,67], 0,013

Studie TELESTAR	Placebo		Telotristatethyl		Telotristatethyl vs. Placebo
	N	n (%)	N	n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]
Sicherheit					
UE					
	45	39 (86,7)	45	37 (82,2)	_ 9)
Schwere UE ^{'''}					
	45	8 (17,8)	45	6 (13,3)	0,75 [0,28;1,99] ^{l)}
SUE					
	45	7 (15,6)	45	7 (15,6)	1,00 [0,38;2,62] ^{l)}
UE, das zum Absetzen der Studienmedikation führte					
	45	6 (13,3)	45	3 (6,7)	0,5 [0,13;1,88] ^{l)}
UE, das zum Studienabbruch führte					
	45	7 (15,6)	45	2 (4,4)	0,28 [0,63;1,30] ^{l)}
UE, das zum Tod führte					
	45	3 (6,7)	45	1 (2,2)	0,33 [0,04;3,09] ^{l)}
<p>a: Differenz zwischen Hodges-Lehmann-Schätzern; Wilcoxon-Rangsummen-Test (d. h. Van-Elteren-Test) stratifiziert nach 5-HIES (Urin) zum Zeitpunkt der Randomisierung. Das prä-spezifizierte Signifikanzniveau des pU beträgt $\alpha=0,025$. In der Nutzenbewertung wird dieses Signifikanzniveau auf $\alpha=0,05$ festgelegt (siehe Abschnitt 3.2.1 Nutzenbewertung). Angegeben ist der Hodges-Lehmann-Schätzer als Schätzwert für die Differenz der Mediane zwischen den Studienarmen.</p> <p>b: Als Baselinewert wurde für jeden Studienteilnehmer der Mittelwert der berichteten täglichen Anzahl Stuhlgänge während der Screeningphase festgelegt (vgl. Tabelle 7 der Nutzenbewertung).</p> <p>c: Veränderung bezieht sich auf den Zeitraum ab Baseline bis Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase.</p> <p>d: Als Baselinewert wurde für jeden Studienteilnehmer der Mittelwert aller Angaben zu Abdominalschmerz (Skala von 0 [kein Schmerz] bis 10 Punkte [stärkster jemals erlebter Schmerz]) während der Screeningphase festgelegt (vgl. Tabelle 7).</p> <p>e: Die Angabe bezieht sich auf den Zeitraum der Behandlungsphase. Es ist allerdings unklar, ob fehlende Werte auftraten und wie mit diesen umgegangen wurde (vgl. Tabelle 7). Es ist unklar welche Einheit und Spanne, 0 bis 1 oder 1 bis 100, diese Angaben besitzen.</p> <p>f: Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität bzw. höhere Morbidität.</p> <p>g: Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.</p> <p>h: Ein UE wurde als schwer eingeschätzt, wenn die Ausprägung „schwer“ (= zur Invaliderität führend) war oder die Ausprägung nicht bekannt war.</p> <p>i: Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers.</p> <p>j: Eigene Berechnungen der Abteilung Fachberatung Medizin.</p>					
<p>Abkürzungen: 5-HIES: 5-Hydroxyindolessigsäure; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n.d.: nicht dargestellt; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; tid: dreimal täglich.</p>					

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ^{k)}	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)
	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz \geq 10%		
Studie TELESTAR (Sicherheitspopulation)		
Kardiale Erkrankung	5 (11,1)	2 (4,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (51,1)	20 (44,4)
Übelkeit	5 (11,1)	6 (13,3)
Abdominalschmerz	8 (17,8)	5 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (22,2)	12 (26,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (40,0)	16 (35,6)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ^{k)}	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)
	n (%)	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (13,3)	10 (22,2)
Untersuchungen	8 (17,8)	11 (24,4)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	5 (11,1)	6 (13,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (24,4)	8 (17,8)
Kopfschmerzen	2 (4,4)	5 (11,1)
Psychische Erkrankungen	5 (11,1)	6 (13,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (6,7)	5 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (13,3)	6 (13,3)
Gefäßerkrankungen	2 (4,4)	7 (15,6)
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ^{k)}	Placebo (N=26)	Telotristatethyl (N=25)
	n (%)	n (%)
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz \geq 10%		
Studie TELECAST (Sicherheitspopulation)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (57,7)	16 (64,0)
Abdominale Schmerzen	4 (15,4)	8 (32,0)
Diarrhö	5 (19,2)	4 (16,0)
Nausea	4 (15,4)	3 (12,0)
Obstipation	1 (3,8)	4 (16,0)
Schmerzen im Oberbauch	3 (11,5)	1 (4,0)
Abdominale Distension	0	3 (12,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (23,1)	8 (32,0)
Fatigue	2 (7,7)	3 (12,0)
Pyrexie	0	3 (12,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (19,2)	8 (32,0)
Harnwegsinfekt	0	3 (12,0)
Untersuchungen	3 (11,5)	3 (12,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (15,4)	1 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (19,2)	2 (8,0)
Schwindel	3 (11,5)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (3,8)	3 (12,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (11,5)	3 (12,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (3,8)	6 (24,0)
Gefäßerkrankungen	4 (15,4)	5 (20,0)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ^{k)}	Placebo (N=45)	Telotristatethyl (N=45)
	n (%)	n (%)
Flush-Episoden	2 (7,7)	3 (12,0)

k: Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 300 -1000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xermelo[®] (Wirkstoff: Telotristatethyl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Februar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003937/WC500237107.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Telotristatethyl sollte durch in der Therapie von Patienten mit Karzinoid-Syndrom erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Telotristatethyl	27.223,04 €
SSA-Therapie Octreotid	12.205,24 € – 24.410,47 €
Gesamt	39.428,28 € – 51.633,51 €
Telotristatethyl	27.223,04 €
SSA-Therapie Octreotid LAR	16.073,94 € – 33.816,60 €
Gesamt	43.296,98 € – 61.039,64 €
Telotristatethyl	27.223,04 €
SSA-Therapie Lanreotid	16.897,27 € – 33.794,54 €
Gesamt	44.120,31 € – 61.017,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.03.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken