

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Telotristatethyl

Vom 5. April 2018

### Inhalt

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.    | Rechtsgrundlage .....  | 2  |
| 2.    | Eckpunkte der Entscheidung.....  | 3  |
| 2.1   | Zusatznutzen des Arzneimittels .....   | 3  |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Telotristatethyl (Xermelo®)<br>gemäß Fachinformation .....           | 3  |
| 2.1.2 | Ausmaß des Zusatznutzens.....  | 3  |
| 2.2   | Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung<br>infrage kommenden Patientengruppen..... | 8  |
| 2.3   | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....  | 8  |
| 2.4   | Therapiekosten .....   | 9  |
| 3.    | Bürokratiekosten .....   | 11 |
| 4.    | Verfahrensablauf .....   | 11 |

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 11 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 dahingehend 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 damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Telotristatethyl ist der 15. Oktober 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Oktober 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Telotristatethyl zur Behandlung Indikation ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-13) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Telotristatethyl nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Telotristatethyl (Xermelo®) gemäß Fachinformation**

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.

#### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Telotristatethyl wie folgt bewertet:

Nicht quantifizierbar

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## Begründung:

Die Nutzenbewertung von Telotristatethyl basiert auf der Studie TELESTAR (LX1606.301). Die pivotale Studie ist eine verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom, welche unter SSA-Therapie unzureichend kontrolliert sind. Relevant für die Nutzenbewertung ist die zulassungskonform eingesetzte orale Dosierung von Telotristat 250 mg dreimal täglich, sodass die zwei Studienarme Placebo (n=45) und Telotristatethyl 250 mg tid (n=45) abgebildet werden. Es wurden Patienten mit histopathologisch und metastasiertem neuroendokrinen Tumoren sowie bestätigtem Karzinoid-Syndrom eingeschlossen, die mindestens 4 Stuhlgänge pro Tag aufwiesen und bereits mit SSA therapiert werden. Je nach Studienarm wurde als Add-On zur konstant dosierten SSA-Therapie Placebo oder Telotristatethyl verabreicht. Die eingeschlossenen Patienten konnten während der Studie Begleitmedikation erhalten. Es wurde im Studienverlauf ein Unterschied von mehr als 10%-Punkten zwischen den Studienarmen für Antidiarrhoika bzw. antiinflammatorische/antiinfektive Darmtherapeutika und für Medikamente gegen säurebedingte Störungen berichtet, die jeweils häufiger von Patienten im Verum- als im Placeboarm eingenommen wurden.

Die Studie TELECAST (LX1606.303) ist ebenfalls eine placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-RCT zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom. Die Studienpopulation der Studie TELECAST weicht von der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Zulassungspopulation ab. In der Studie TELECAST wurden demnach Patienten berücksichtigt, die nicht therapierefraktär sind, sowie keine SSA-Therapie aufweisen und Patienten, die aufgrund der Stuhlfrequenz keine Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö (< 4 Stuhlgänge pro Tag) aufweisen. Aufgrund dieser Abweichungen können die Ergebnisse der Studie TELECAST nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Beide Studien umfassen nach einer initialen 4-wöchigen Screeningphase eine doppelblinde Behandlungsphase von 12 Wochen, gefolgt von einer offenen 36-wöchigen Extensionsphase. In beiden Extensionsphasen konnten alle Patienten Telotristatethyl erhalten. Da Telotristatethyl in dieser Studienphase jeweils nicht zulassungskonform dosiert wurde, werden der Nutzenbewertung die zu Woche 12 erhobenen Studienergebnisse zugrunde gelegt.

## **Mortalität**

In der Studie TELESTAR wurde die Gesamtmortalität im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum erfasst. In der relevanten Teilpopulation unterschied sich die Gesamtmortalität nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

## **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand der mittels elektronischem Tagebuch erfassten Endpunkte Veränderung der Stuhlfrequenz, zwingender Stuhldrang, Abdominalschmerz, Übelkeit sowie (gastrointestinale) Symptome des Karzinoid-Syndroms für die Studie TELESTAR dargestellt. Darüber hinaus werden mittels EORTC

QLQ-C30 erhobene Symptome abgebildet. Die Differenz der Mediane wurde mittels Hodges-Lehmann-Schätzern ermittelt.

### *Veränderung der Stuhlfrequenz*

Die Stuhlfrequenz wurde täglich mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Stuhlfrequenz sank während der 12-wöchigen Behandlungsphase im Median um 0,6 Stuhlgänge pro Tag im Placeboarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,06) und um 1,3 Stuhlgänge pro Tag im Verumarm (Stuhlfrequenz bei Baseline 5,49). Die Differenz der Mediane zwischen beiden Studienarmen beträgt 0,8 Stuhlgänge pro Tag (95%-KI [-1,256; -0,280],  $p < 0,001$ ) und ist statistisch signifikant zugunsten von Telotristatethyl gegenüber Placebo. Auch wenn die Stuhlfrequenz ein patientenrelevanter Endpunkt ist, kann die klinische Relevanz des Ausmaßes des gezeigten Unterschiedes der Veränderung im Vergleich zu Placebo von 0,8 Stuhlgängen pro Tag nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, ob ein solcher Gruppenunterschied zwischen den Studienarmen in der Veränderung der Stuhlfrequenz für den einzelnen Patienten eine spürbare Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt. Zusätzlich wird die Beurteilung dieses Effekts in der vorgelegten Studie durch folgende methodische Aspekte erschwert: Die moderate mittlere Stuhlfrequenz bei Baseline, die höhere mittlere Stuhlfrequenz im Verumarm bei Baseline im Vergleich zum Kontrollarm sowie die häufigere Einnahme von Darmtherapeutika/ Antidiarrhoika im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm.

Eine Responderanalyse im Sinne eines Unterschreitens der pathologischen Frequenz von 4 Stuhlgängen pro Tag wäre wünschenswert gewesen, um eine Aussage treffen können, wie viele Patienten insofern von der Therapie profitieren, dass keine Diarrhoe mehr vorliegt.

Ergänzend wird auch die Veränderung der Stuhlfrequenz zwischen Baseline und jeder Studienwoche innerhalb und zwischen den Studienarmen dargestellt. Die Differenz zwischen den Veränderungen der Stuhlfrequenz zwischen den beiden Behandlungsarmen ist ab Woche 3 (mit Ausnahme zu Woche 7 und Woche 12) statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Telotristatethyl. Dieser Unterschied zwischen den Studienarmen beträgt (ab Woche 3) 0,57 bis 0,95 Stuhlgänge pro Tag und ist zu keinem Messzeitpunkt größer als 1 Stuhlgang pro Tag. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds lässt sich nicht beurteilen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat Responderanalysen vorgelegt, wobei eine Response als „ $\geq 30\%$  Reduktion der Stuhlgänge/ Tag für  $\geq 50\%$  der doppelblinden Studienphase“ bzw. als „Reduktion der Stuhlfrequenz um  $\geq 1,5$  Stuhlgänge/Tag im Vergleich zu Baseline“ definiert war. Diese Responderanalyse können nicht berücksichtigt werden, da die klinische Relevanz dieser Schwelle nicht begründet wurde und unklar bleibt.

Insgesamt kann die klinische Relevanz der in der Studie gezeigten Veränderung der Stuhlgänge pro Tag nicht abschließend beurteilt werden.

### *Zwingender Stuhldrang*

Der mediane Anteil Tage, an denen zwingender Stuhldrang während der Behandlungsphase seitens der Patienten berichtet wurde, unterscheidet sich nicht zwischen Placebo- und Telotristatethylarm.

### *Abdominalschmerz*

Auch Abdominalschmerzen wurden täglich durch die Patienten erfasst. Die medianen Veränderungen über die 12-wöchige Behandlungsphase sind gering.

Die Differenz zwischen den Veränderungen beider Studienarme ist statistisch nicht signifikant.

### *Übelkeit*

Der mediane Anteil der Tage, an denen die Studienteilnehmer während der Behandlungsphase Übelkeit berichteten, ist in beiden Studienarmen annähernd gleich; die Differenz der Mediane ist nicht statistisch signifikant. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Untersuchungen zur Veränderung der Schwere der Übelkeit auf einer 4-Punkte-Skala während der Behandlungsphase zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

### *Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms*

Zur gastrointestinalen Symptomatik, die durch diesen Endpunkt erhoben wurde, zählen Diarrhö, zwingender Stuhlgang und abdominale Schmerzen. Der mediane Anteil der Wochen während der Behandlungsphase, an dem eine adäquate Verbesserung der Symptomatik berichtet wurde, ist zwischen den beiden Behandlungsarmen annähernd vergleichbar; im Median liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Anteilen im Placebo- und Telotristatethylarm vor.

### *Symptome erhoben mittels EORTC QLQ-C30*

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und eine globale Skala zum Gesundheitszustand/Lebensqualität. Zusätzlich ermöglicht der Fragebogen die Betrachtung von Einzelitems zu Symptomen. Für die Morbidität werden die Ergebnisse zu den Symptomskalen und Einzelitems abgebildet. Der Rücklauf des Fragebogens in der Studie belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70%.

Für die Skalen bzw. Items „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerz“, „Dyspnoe“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. Veränderungen innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppen waren im Median kleiner als 10 Punkte und sind für mindestens die Hälfte der untersuchten Patienten nicht klinisch relevant.

Für die Einzelitems „Schlaflosigkeit“ und „Diarrhö“ zeigten sich statistisch signifikante Differenzen der medianen Veränderungen zwischen den Studienarmen. Diese Differenz (auf Basis des Hodges-Lehmann-Schätzer) zeigte eine Verschlechterung der Domäne „Schlaflosigkeit“ zuungunsten von Telotristatethyl (Mediane Differenz: 16,67 [0,00;16,67],  $p=0,013$ ) und eine Verbesserung der Domäne „Diarrhö“ zugunsten von Telotristatethyl (Mediane Differenz: -16,67 [-16,67;0,00],  $p=0,037$ ). Es zeigte sich für mindestens die Hälfte der mit Telotristatethyl behandelten Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Items „Diarrhö“. Der Anteil Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Vergleichsarm ist demgegenüber geringer und beträgt weniger als die Hälfte der Patienten. Genaue Angaben der Responder sind nicht verfügbar. Der statistisch

signifikanter Unterschied der medianen Veränderungen zwischen den Studienarmen kann bezüglich der klinischen Relevanz nicht eingeschätzt werden.

Somit stehen statistisch signifikante Vorteile in dem Item „Diarrhö“ den statistisch signifikanten Nachteilen dem Item „Schlaflosigkeit“ gegenüber, deren klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.

## **Lebensqualität**

*Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-GI.NET21*

Beim EORTC QLQ-GI.NET21 handelt es sich um ein validiertes krankheitsspezifisches Messinstrument für Patienten mit neuroendokrinen Tumoren, das in der Studie TELESTAR in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 eingesetzt wurde. Der EORTC QLQ-GI.NET21 erhebt mit 21 Fragen die Lebensqualität auf einer 4-Punkte-Likert-Skala. Auch die Rücklaufquote des EORTC QLQ-GI.NET21 belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.

Für die EORTC QLQ-C30-Skalen bzw. Domänen „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“ und „Soziale Funktion“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In allen Behandlungsgruppen zeigten sich im Median Veränderungen von weniger als 10 Punkten, so dass diese Veränderungen bei mindestens der Hälfte der Patienten nicht klinisch relevant war.

Für die EORTC QLQ-GI.NET21-Skalen bzw. Domänen „Endokrine Symptomskala“, „Gastrointestinale Symptomskala“, „Behandlungsassoziierte Symptomskala“, „Soziale Funktion“, „Muskel-/Knochenschmerzen“, „Sexualfunktion“, „Information/Kommunikation“ und „Körperwahrnehmung“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Studienarmen über die 12-wöchige Behandlungsphase. In der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Telotristatethyl in den medianen Veränderungen über die Behandlungsphase (mediane Differenz: 11,11 [0,00;16,67],  $p=0,013$ ).

## **Nebenwirkungen**

*UE, SUE, Abbruch wegen UE*

Numerische Unterschiede in der Häufigkeit der schweren UE, SUE sowie der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studie führten, sind zwischen Placebo und Telotristatethyl in beiden Studien erkennbar. Aus der zusammenfassenden Darstellung der UE, SUE und der Abbrüche aufgrund von UE auf Basis der TELESTAR Studie lässt sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Placebo und Telotristatethyl ableiten.

Am häufigsten wurden UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit den PT „Übelkeit“ und „Abdominalschmerz“ in beiden Studienarmen berichtet, gefolgt von der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“. Mit Ausnahme der SOC „Gefäßerkrankungen“, beliefen sich die Unterschiede zwischen den Studienarmen in keiner SOC und keinem PT auf mehr als 3 Patienten bzw. mehr als 10%-Punkte.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Telotristatethyl zur Behandlung der Karzinoid-Syndrombedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie TELESTAR vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zeigen in der Endpunktkategorie Morbidität in Bezug auf die Veränderung der Stuhlfrequenz einen statistisch signifikanten Vorteil für Telotristatethyl sowie eine Verbesserung in der Domäne „Diarrhö“ im EORTC QLQ-C30. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes bei der Veränderung der Stuhlfrequenz bleibt jedoch unklar. In der Endpunktkategorie Morbidität steht dem eine Verschlechterung in der Domäne „Schlaflosigkeit“ gegenüber. Auch in der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Domäne „Krankheitsbedingte Sorgen“ ein Nachteil für Telotristatethyl. Insgesamt ermöglichen die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse und der nicht möglichen Abwägung von positiven und negativen Effekten von Telotristatethyl keine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Telotristatethyl als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Allerdings wurde innerhalb der Patientengruppe mit Karzinoid-Syndrom eine Abgrenzung nach Vorhandensein des spezifischen Symptoms der Diarrhö nicht berücksichtigt, wodurch die Patientenzahlen demnach mit Unsicherheiten versehen sind und eher eine Überschätzung darstellen. Daher können diese nicht abschließend bewertet werden.

### **2.3 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](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.



## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2018).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit früher abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Telotristatethyl ist nur in Kombination mit einer Somatostatin-Analogon (SSA)-Therapie zugelassen. Für die Therapie mit einem SSA sind die Wirkstoffe Octreotid oder Lanreotid zugelassen. Für die SSA-Therapie werden nachfolgend anhand der Angaben in der jeweiligen Fachinformation Dosis- und Verbrauchsspannen abgebildet.

### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus         | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|----------------------------|--------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Telotristatethyl           | 3x täglich 250 mg        | 1.095                                    | kontinuierlich                        | 365                                  |
| SSA-Therapie               |                          |  |                                       |                                      |
| Octreotid <sup>2</sup>     | 3x täglich 0,1 -0,2 mg   | 1.095 – 2.190                            | kontinuierlich                        | 365                                  |
| Octreotid LAR <sup>3</sup> | alle 4 Wochen 10 - 30 mg | 13                                       | kontinuierlich                        | 13                                   |
| Lanreotid <sup>4</sup>     | 120 mg alle 28 - 56 Tage | 6,5 -13                                  | kontinuierlich                        | 6,5 -13                              |

### Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

<sup>2</sup> Fachinformation Octreotid Sun (Injektions-/Infusionslösung): in der Erhaltungsdosis wird eine Dosisspanne von 3x täglich mindestens 0,1 mg bis maximal 0,2 mg der Berechnung zu Grunde gelegt.

<sup>3</sup> Fachinformation Sandostatin® LAR-Monatsdepot (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung): in der Erhaltungsphase wird eine Dosisspanne von alle 4 Wochen mindestens 10 mg bis maximal 30 mg der Berechnung zu Grunde gelegt.

<sup>4</sup> Fachinformation Somatuline Autogel® (Injektionslösung in einer Fertigspritze): in der Erhaltungsphase wird eine Dosisspanne von 120 mg mindestens alle 56 Tage 28 Tage bis maximal alle 28 Tage der Berechnung zu Grunde gelegt.

wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke      | Menge pro Packung | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|--------------------------|-----------------|-------------------|------------------------------|
| Telotristatethyl         | 250 mg          | 90 Tabl.          | 1095 Tabl.                   |
| SSA-Therapie             |                 |                   |                              |
| Octreotid                | 100 µg          | 30 Amp.           | 1095 – 2190 Amp.             |
| Octreotid LAR            | 10 mg;<br>30 mg | 3 Lsg.            | 13 Lsg.                      |
| Lanreotid                | 120 mg          | 3 FS              | 6,5 -13 FS                   |

FS: Fertigspritze; Lsg: Lösung zur Herstellung einer Infusion; Tabl: Tablette.

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte        |
|--------------------------|---|--|
| Telotristatethyl         | 2.371,44 €  | 2.237,51 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 132,16 € <sup>6</sup> ] |
| SSA-Therapie             |   |  |
| Octreotid                | 352,36 €  | 334,39 €<br>[1,77 €; 16,20 € <sup>6</sup> ]                  |
| Octreotid LAR            | 3.932,45 €<br>(10 mg)   | 3.709,37 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 221,31 € <sup>6</sup> ] |
| Octreotid LAR            | 8.274,91 €<br>(30 mg)   | 7.803,83 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 469,31 € <sup>6</sup> ] |
| Lanreotid                | 8.269,51 €  | 7.798,74 €<br>[1,77 € <sup>5</sup> ; 469,00 € <sup>6</sup> ] |

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2018

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 13. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Telotristatethyl beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                             | Beratungsgegenstand   |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. Januar 2018                    | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA  |
| AG § 35a                    | 13. Februar 2018                  | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 19. Februar 2018                  | Durchführung der mündlichen Anhörung  |
| AG § 35a                    | 28. Februar 2018<br>14. März 2018 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |

|                                |               |  |
|--------------------------------|---------------|--|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 20. März 2018 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage                |
| Plenum                         | 5. April 2018 | Beschlussfassung über die Änderung der<br>Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken