

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Teduglutid (Revestive<sup>®</sup>)*

Shire Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 25.07.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	20

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
%	Prozent
Abs.	Absatz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EG	Verordnung des Europäischen Parlaments
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-2	Glucagon-like Peptid-2
Halbs.	Halbsatz
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KDS	Kurzdarmsyndrom
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
PE	Parenterale Ernährung
PIP	Paediatric Investigation Plan; Pädiatrischer Entwicklungsplan
Q	Quartal
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard deviation; Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STEPS	Study of Teduglutide Effectiveness in Parenteral Nutrition (PN)- Dependent Short Bowel Syndrome (SBS) Subjects
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung

## **1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Shire Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Friedrichstraße 149 10117 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Thomas Temme
<b>Position:</b>	Head of Market Access & Public Affairs Germany, Austria & Switzerland
<b>Adresse:</b>	Friedrichstraße 149 10117 Berlin
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 30 206 582 125
<b>Fax:</b>	+49 (0) 30 206 582 100
<b>E-Mail:</b>	ttemme@shire.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	NPS Pharma Holdings Limited
<b>Anschrift:</b>	5 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Teduglutid</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Revestive®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AX08</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Teduglutid ist ein 33 Aminosäuren langes, rekombinantes Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2)-Analogon, das sich nur in einer Aminosäureposition vom humanen GLP-2 unterscheidet. Das native humane GLP-2 ist ein Peptidhormon, das von den enteroendokrinen L-Zellen des Dünn- und Dickdarms sezerniert wird. Über einen spezifischen, vorwiegend im proximalen Dünndarm lokalisierten, G-Protein-gekoppelten Rezeptor, hat GLP-2 eine Vielzahl von Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und spielt dabei eine wichtige Rolle in der Phase der intestinalen Adaptation. GLP-2 induziert die Zellproliferation der Krypten, verringert die Apoptose der Darmzotten und stimuliert das Wachstum der Darmschleimhaut. Darüber hinaus begünstigt Teduglutid analog zu GLP-2 die Flächenausdehnung des Darmepithels und erhöht die Enterozytenmasse durch die Vergrößerung der Darmzottenhöhe und der Kryptentiefe in der Mukosa des Dünndarms. Alle diese Effekte führen zu einer erhöhten Resorptionskapazität des Darms.

Mit der Indikationserweiterung steht Teduglutid nun nicht nur für Erwachsene mit Kurzdarmsyndrom (KDS), die dauerhaft auf parenterale Ernährung (PE) angewiesen sind, sondern auch für Patienten ab dem Alter von einem Jahr zur Verfügung. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden. Der Wirkmechanismus von Teduglutid ist bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen identisch.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Teduglutid ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	29.06.2016	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Teduglutid ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	30. August 2012

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden.	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Teduglutid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments (EP) und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. In Modul 1 ist der Abschnitt 1.4 der Dossievorlage nicht auszufüllen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Teduglutid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des EP und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. In Modul 1 ist der Abschnitt 1.5 der Dossievorlage nicht auszufüllen, gleichwohl wird hier zur Erhöhung der Verständlichkeit eine Beschreibung des Zusatznutzens und seiner Herleitung gegeben.

Teduglutid zeigte in der RCT-analogen Intention-to-treat (ITT) Analyse der pivotalen Zulassungsstudie TED-C13-003 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten, positiven Effekt auf den patientenrelevanten, primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“. In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe waren am Behandlungsende neun Responder (60,0%), in der Standardtherapie-Gruppe war dagegen kein Responder (0,0%) bei weitgehend vergleichbaren Studienpopulationen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Peto-Odds Ratio 10,00, 95%-Konfidenz Intervall (KI) 1,38; 72,67,  $P = 0,02$ ). Zudem zeigte sich für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Teduglutid (Mittelwertdifferenz -41,15%; 95%-KI -62,27; -20,03;  $P < 0,0001$ ). Für alle anderen Wirksamkeitsendpunkte wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil für Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt.

Bis zum Behandlungsende erhöhte sich der durchschnittliche, wöchentliche PE-Bedarf in der Standardtherapie-Gruppe um 0,47 Liter (L)/Woche (Standardabweichung (SD) 0,67

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

L/Woche) und verringerte sich in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe um 2,51 L/Woche (SD 3,64 L/Woche). Die Mittelwertdifferenz von -2,98 L/Woche zwischen beiden Gruppen war numerisch vorteilhaft für die Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (95%-KI -4,98; -0,98,  $P = 0,09$ ).

In der Studie gab es keinen Todesfall. Das Sicherheitsprofil war bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten vergleichbar, es wurden keine unerwarteten neuen unerwünschten Ereignisse (UE) oder schweren UEs beobachtet.

Die Zulassungsstudie TED-C13-003 zeigte die Überlegenheit von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag versus Standardtherapie in der Behandlung pädiatrischer Patienten mit KDS für den primären Endpunkt, ohne dabei einen Schaden festzustellen, der das Ausmaß des Zusatznutzens mindert.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

In enger Abstimmung mit der EMA wurde im Rahmen eines Pädiatrischen Entwicklungsplans (PIP) eine Extrapolationsstrategie entwickelt, die mit der Studie TED-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

C13-003 *lege artis* umgesetzt wurde. TED-C13-003 war eine pivotale, prospektive, offene, nichtrandomisierte, multizentrische, multinationale Phase-III-Studie zu Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Teduglutid in der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit KDS, deren Ergebnisse durch den hohen Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer auf die deutsche Population übertragbar sind.

Basis für die Extrapolationsstrategie waren Design und Ergebnisse des pivotalen RCT CL0600-020 (STEPS), mit dem Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid in der Behandlung erwachsener Patienten mit KDS nachgewiesen wurde und das wesentliche Grundlage für die Feststellung eines geringen Zusatznutzens in jenem Anwendungsgebiet durch den G-BA war. Dabei wurde der Studie STEPS vom G-BA sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ein geringes Verzerrungspotential zugesprochen.

Auch wenn aufgrund des Designs der Studie TED-C13-003 keine finale Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene vorgenommen werden kann, schafft die von der EMA akzeptierte Extrapolation einen Interpretationsrahmen, in dem von einer hinreichend hohen Ergebnissicherheit für die Studie TED-C13-003 ausgegangen werden kann. Überdies attestiert die EMA den Behandlungsgruppen in TED-C13-003 eine derart große Vergleichbarkeit, dass eine RCT-analoge Betrachtung der Effekte gerechtfertigt und sinnvoll erscheint (*„Despite the non-randomised nature of the study, it appears that the baseline characteristics of the included patient population in the different dose groups was sufficiently comparable. Therefore, the results achieved in the study do not suffer from confounding through differential baseline conditions, and can be counted to reflect real clinical effects.“*)

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Teduglutid für Erwachsene mit KDS jedwede Reduktion des PE-Bedarfs als patientenrelevant anerkannt. Teduglutid zeigte in der RCT-analogen ITT-Analyse der TED-C13-003 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten, positiven Effekt auf den von der EMA im EPAR beschriebenen primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“. Patientinnen und Patienten erfuhren somit eine „spürbare Linderung der Erkrankung“ unter Teduglutid, was als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA gewertet wird.

Für die Konkretisierung des primären Responsekriteriums, das heißt „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“, wurde bezogen auf die vollständige ITT-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Teduglutid-Gruppe beobachtet, was wiederum als „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ angesehen und als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA gewertet wird.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das ultimative Ziel der Behandlung von stabil infusionspflichtigen Patienten mit KDS, das vollständige Absetzen der PE, wurde von drei Patienten in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe erreicht, aber von keinem Patienten in der Standardtherapie-Gruppe. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das therapeutische Potenzial von Teduglutid 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag noch höher zu bewerten ist, als es der von der EMA im Rahmen des EPAR beschriebene primäre Endpunkt für die Studie TED-C13-003 nahelegt.

Für Patienten im Alter von 1 - 17 Jahren mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“ und „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen wurden. Es wurde damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA erreicht, insbesondere eine „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Teduglutid ist zugelassen für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden, ohne von der Standardtherapie PE entwöhnt werden zu können. Kontraindiziert ist Teduglutid bei Patienten mit KDS mit einer aktiven oder vermuteten Krebserkrankung oder einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.

Die Häufigkeit der zugrunde liegenden Erkrankungen kann aufgrund fehlender konsistenter Erhebungen nur geschätzt werden: Gastroschisis (15%-36%), Volvulus (15%-26%), Nekrotisierende Enterokolitis (8%-23%), intestinale Atresien (6%-31%), Trauma (0%-2%), Ischämien (0%-2%) und andere Ursachen (5%-31%). Der Anteil von Kindern und Jugendlichen, der dauerhaft auf PE angewiesen ist, wird auf durchschnittlich 19% geschätzt (untere Grenze: 11%; obere Grenze 26%).

Die pädiatrische Teduglutid-Zulassungsstudie TED-C13-003 lieferte keinen Hinweis auf alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede, der für die Definition der Zielpopulation von Bedeutung wäre. Zur weiteren Charakterisierung der Zielpopulation in Deutschland liegen keine weiteren epidemiologischen Daten vor.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Bei pädiatrischen Patienten mit KDS stellt die PE bislang die Standardtherapie dar, es steht keine kausale, medikamentöse Therapie zur Verfügung. Die für das KDS charakteristischen, potenziell lebensbedrohlichen Malabsorptions- und Maldigestionssymptome sowie die damit verbundenen Komplikationen sind in der Regel mit einer patientenindividuell abgestimmten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PE, vielfach unter Zuhilfenahme hochkalorischer enteraler Zusatz- bzw. Ergänzungsnahrung, beherrschbar.

Eine langfristige PE ist jedoch ihrerseits mit schwerwiegenden Risiken behaftet. Für dauerhaft PE-abhängige, pädiatrische Patienten mit KDS werden 5-Jahres-Mortalitätsraten von 40%-50% berichtet. Folge ist eine massive Veränderung der Lebensperspektive der Betroffenen, die mit einer drastischen Senkung ihrer Lebensqualität einhergehen kann. Es besteht daher Konsens, den PE-Bedarf so schnell und so weit wie möglich zu reduzieren und eine frühzeitige enterale Adaptation einzuleiten, um die Krankheitslast für die Patienten und ihre Angehörigen zu senken. Nicht bei allen Patienten mit KDS wird jedoch mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen eine vollständige oder zumindest weitgehende Unabhängigkeit von PE erreicht.

Für pädiatrische Patienten mit einer nicht malignen Grunderkrankung und einem stabil infusionspflichtigen KDS steht mit Teduglutid nun die erste medikamentöse Therapie zur Verfügung, die an der unmittelbaren Ursache des KDS, der Reduktion der resorptiven Kapazität des Darms, ansetzt, und mithin kausal wirkt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden.	53 (12 - 94)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden.	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	beträchtlich	53 (12 - 94)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (12 - 94 Patienten)
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
B	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden.	Behandlungsjahr 1: 258.739,83 - 258.811,42	Behandlungsjahr 1: 3.104.877,96 - 24.328.273,48
		Behandlungsjahr 2: 258.739,83 - 258.811,42	Behandlungsjahr 2: 3.104.877,96 - 24.328.273,48
		Ab Behandlungsjahr 3: 258.620,86 - 258.635,18	Ab Behandlungsjahr 3: 3.103.432,94 - 24.311.570,62
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>	
Behandlungsjahr 1:	3.104.877,96 - 24.328.273,48
Behandlungsjahr 2:	3.104.877,96 - 24.328.273,48
Ab Behandlungsjahr 3:	3.103.432,94 - 24.311.570,62

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden.	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	Behandlungsjahr 1: 258.739,83 - 258.811,42  Behandlungsjahr 2: 258.739,83 - 258.811,42  Ab Behandlungsjahr 3: 258.620,86 - 258.635,18	Behandlungsjahr 1: 3.104.877,96 - 24.328.273,48  Behandlungsjahr 2: 3.104.877,96 - 24.328.273,48  Ab Behandlungsjahr 3: 3.103.432,94 - 24.311.570,62
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>	
Behandlungsjahr 1:	3.104.877,96 - 24.328.273,48
Behandlungsjahr 2:	3.104.877,96 - 24.328.273,48
Ab Behandlungsjahr 3:	3.103.432,94 - 24.311.570,62

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
B	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden.	Nicht zutreffend	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung von zugelassenen Indikationen, Gegenanzeigen, Warnhinweisen, Vorsichtsmaßnahmen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gemäß Fachinformation. Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit KDS begonnen werden, wenn davon ausgegangen werden kann, dass keine weitere intestinale Adaption mehr stattfindet. Vor Therapiebeginn sollte eine Optimierung und Stabilisierung der intravenösen Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn sollte bei allen Kindern auf okkultes Blut im Stuhl getestet und dies bei kontinuierlicher Behandlung mit Teduglutid jährlich wiederholt werden. Zudem sollte bei Kindern über 12 Jahren eine Koloskopie/Sigmoidoskopie durchgeführt werden, falls dies nicht schon innerhalb des letzten Jahrs erfolgt ist, ebenso bei Kindern unter 12 Jahren mit unerklärbarem Blut im Stuhl. Ein Jahr nach Behandlung und dann mindestens alle fünf Jahre sollte bei allen Kindern mit kontinuierlicher Therapie eine Koloskopie durchgeführt werden.

Der Effekt der Behandlung sollte nach 12 Wochen überprüft werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn keine Verbesserung der Gesamtsituation erreicht wird.

Bei mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 mL/min) und bei terminalen Nierenerkrankungen sollte die tägliche Dosis um 50% reduziert werden.

Es bestehen Gegenanzeigen hinsichtlich einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Tetracyclin, sowie hinsichtlich aktiver oder vermuteter Krebserkrankungen und Vorgeschichten maligner Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.

Die empfohlene Dosis Teduglutid beträgt einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Aufgrund der Heterogenität der KDS-Population kann für manche Patienten unter sorgfältiger Beobachtung eine Anpassung (Verminderung) der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden, um die Verträglichkeit der Behandlung zu optimieren. Wird eine Dosis vergessen,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

muss diese so bald wie möglich am selben Tag appliziert werden. Teduglutid darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Es bestehen Warnhinweise hinsichtlich Dickdarmpolypen, Neoplasien des gastrointestinalen und hepatobiliären Systems, Erkrankungen des Pankreas und der Gallenblase und -wege, Flüssigkeitsretention, Leberfunktionsstörungen und Darmverschluss. Aufgrund des Wirkmechanismus von Teduglutid besteht die Möglichkeit einer erhöhten Absorption der Begleitmedikation.

Es liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Teduglutid vor. Im European Public Assessment Report (EPAR) werden im Rahmen von Pharmakovigilanzmaßnahmen weitere Daten gefordert, die durch eine 24-wöchige Studie sowie ein internationales KDS-Register, das auch pädiatrische Patienten mit KDS aufnehmen wird, erbracht werden.