

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teduglutid (Revestive[®])

Shire Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Struktur von Teduglutid.....	6
Abbildung 2-2: Änderung der Darmschleimhaut – Vor Beginn der Behandlung (A) und nach 24 Wochen Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag (B).....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-2	Glucagon-like Peptid-2
inkl.	inklusive
KDS	Kurzdarmsyndrom
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Teduglutid
Handelsname:	Revestive®
ATC-Code:	A16AX08

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

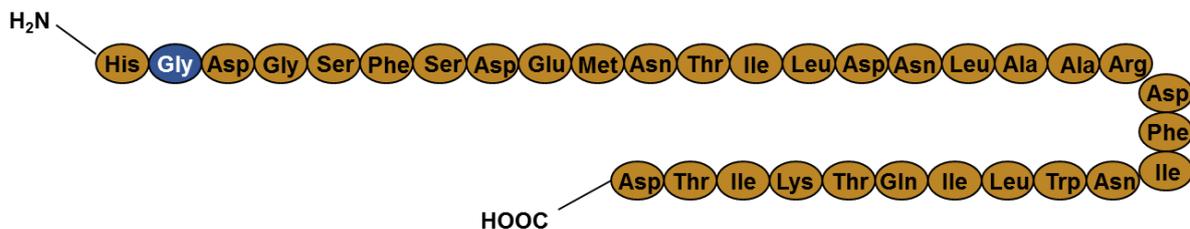
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10320102	EU/1/12/787/001	0,05 mg/kg/Tag	28 Durchstechflaschen à 5 mg

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Teduglutid ist ein rekombinantes Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2)-Analogon (1–3). Es ist wie GLP-2 ein 33 Aminosäuren langes Peptid und unterscheidet sich lediglich in einer Aminosäureposition vom humanen GLP-2: An der 2. Position des N-Terminus wurde Alanin durch ein Glycin ersetzt (Abbildung 2-1; 4).

Abbildung 2-1: Struktur von Teduglutid



Quelle: (Adaptiert nach 1)

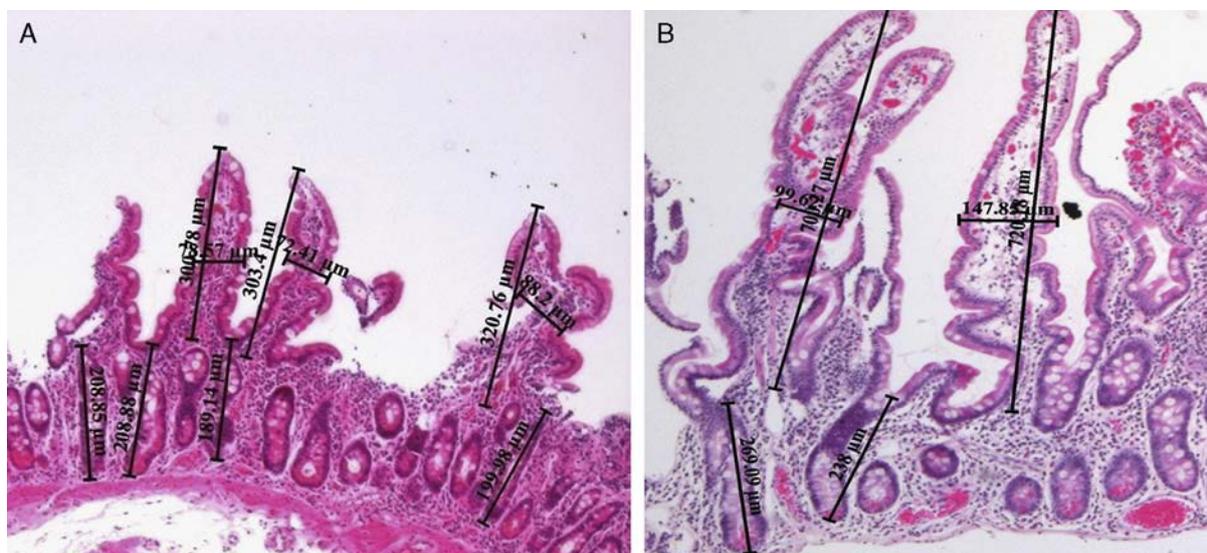
Im Vergleich zum nativen GLP-2 resultiert der Austausch dieser einzelnen Aminosäure in einer *in vivo* Resistenz gegen den Abbau durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-IV und somit in einer verlängerten Halbwertszeit von Teduglutid. Die Halbwertszeit von Teduglutid beträgt zwischen 0,9 und 2,3 Stunden, wohingegen die Halbwertszeit für natives GLP-2 bei nur 7 Minuten liegt (2, 5, 6). Damit ist natives GLP-2 wegen seiner kurzen Halbwertszeit als Medikament ungeeignet, während die deutlich längere Halbwertszeit von Teduglutid eine Anwendung als Medikament mit einer nur einmal täglichen Gabe ermöglicht (1).

Das natürlich vorkommende humane GLP-2 ist ein Peptidhormon, das von den enteroendokrinen L-Zellen des Dün- und Dickdarms sezerniert wird (7). Über einen spezifischen, vorwiegend im proximalen Dünndarm lokalisierten, G-Protein-gekoppelten Rezeptor, hat GLP-2 eine Vielzahl von Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt. Präklinische und klinische Studien zeigen, dass GLP-2 eine wichtige Rolle in der Phase der intestinalen Adaptation spielt (8, 9, 10, 11). GLP-2 induziert die Zellproliferation der Krypten, verringert die Apoptose der Darmzotten und stimuliert somit das Wachstum der Darmschleimhaut (12, 13). Hierdurch kommt es zu einer Erhöhung der resorptiven Kapazität des Darmes (14). Des Weiteren erhöht GLP-2 die intestinale Resorptionskapazität durch Erhöhung des Blutflusses in den und aus dem Darm, durch Verringerung der Geschwindigkeit, mit der die Nahrung den

Darm passiert, und durch eine Verminderung der Säuresekretion im Magen, die die Resorption im Darm stören kann (15). Der Wirkmechanismus von Teduglutid ist unabhängig vom Alter der Patienten.

Analog zu GLP-2 begünstigt Teduglutid die Flächenausdehnung des Darmepithels und erhöht die Enterozytenmasse durch die Vergrößerung der Darmzottenhöhe und der Kryptentiefe in der Mukosa des Dünndarms, was zu einer erhöhten Resorptionskapazität führt (3, 16). Abbildung 2-2 zeigt die Änderungen der intestinalen Mukosa, die durch eine 24-wöchige Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag bei Kurzdarmsyndrom-Patienten erreicht werden konnte (3).

Abbildung 2-2: Änderung der Darmschleimhaut – Vor Beginn der Behandlung (A) und nach 24 Wochen Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag (B)



Quelle: (3)

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Mit Teduglutid steht die erste medikamentöse Therapie des Kurzdarmsyndroms (KDS) von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren, die dauerhaft auf parenterale Ernährung angewiesen sind, zur Verfügung (4). In Deutschland ist kein vergleichbares Arzneimittel zugelassen, das der unmittelbaren Ursache des KDS, der Reduktion der resorptiven Kapazität des Darms, entgegenwirkt (17). Der Wirkmechanismus von Teduglutid in dieser Indikation unterscheidet sich nicht vom bereits bewerteten Anwendungsgebiet zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms von Erwachsenen (18), die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	Ja	29.06.2016	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit KDS. Die Zulassung für Erwachsene mit KDS wurde am 30. August 2012 erteilt (s. Tabelle 2-4).

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Revestive® 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (4)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Teduglutid ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen 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.	30. August 2012

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Fachinformation Revestive[®] 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (4)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus wurden der Fachinformation zu Revestive[®] entnommen (4). Der Wirkmechanismus von Teduglutid wurde auf Grundlage der genannten Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten beschrieben. Weiterführende Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in den Datenbanken MEDLINE/PubMed und Excerpta Medica Database/EMBASE identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Tavares W, Drucker DJ, Brubaker PL. Enzymatic- and renal-dependent catabolism of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide-2 in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(1):E134-9.
2. Jeppesen PB. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 2005; 54(9):1224–31.
3. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(7):602–7.
4. Shire. Fachinformation Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 06/2016.
5. Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, Wojdemann M, Deacon CF, Mortensen PB et al. In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8):2884–8.
6. Marier J, Mouksassi M, Gosselin NH, Beliveau M, Cyran J, Wallens J. Population pharmacokinetics of teduglutide following repeated subcutaneous administrations in healthy participants and in patients with short bowel syndrome and Crohn's disease. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(1):36–49.
7. Hsieh J, Longuet C, Maida A, Bahrami J, Xu E, Baker CL et al. Glucagon-like peptide-2 increases intestinal lipid absorption and chylomicron production via CD36. *Gastroenterology* 2009; 137(3):997-1005, 1005.e1-4.
8. Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(15):7911–6.
9. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut* 2000; 47(3):370–6.
10. Vipperla K, O'Keefe SJ. Teduglutide for the treatment of short bowel syndrome. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2011; 5(6):665–78.
11. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and Efficacy of Teduglutide After 52 Weeks of Treatment in Patients With Short Bowel Intestinal Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11(7):815–823.e3.
12. Koopmann MC, Liu X, Boehler CJ, Murali SG, Holst JJ, Ney DM. Colonic GLP-2 is not sufficient to promote jejunal adaptation in a PN-dependent rat model of human short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(6):629-38; discussion 638-9.
13. Rowland KJ, Brubaker PL. The "cryptic" mechanism of action of glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301(1):G1-8.
14. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001; 120(4):806–15.
15. Wallis K, Walters JRF, Gabe S. Short bowel syndrome: the role of GLP-2 on improving outcome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(5):526–32.

16. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011; 60(7):902–14.
17. Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B und das DGEM Steering Committee. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. *Aktuel Ernährungsmed*; 2014(39:):e99–e147.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Teduglutid: BAnz AT 16.03.2015 B3; 2015. [Zugriff am 01.07.2016]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/133/#tab/beschluesse>.