

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Telotristatethyl (Xermelo[®])

Ipsen Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Serotonin-Biosynthese und Wirkungsweise von Telotristatethyl. TPH: Tryptophan-Hydroxylase, AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (<i>aromatic amino acid decarboxylase</i>).....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AADC	Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EC	European Commission
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-GI.NET21	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H _g	Hedges`g
HLE	Hodges-Lehmann Estimator
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
NET	Neuroendokrine Tumoren
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relative Risiko
SSA	Somatostatin-Analogen/Analoge
TPH	Tryptophan-Hydroxylase
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden

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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ipsen Pharma GmbH
Anschrift:	Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

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

Name:	Alain Menghé à Menghé
Position:	Manager Health Care & Market Access
Adresse:	Willy-Brandt-Str. 3 76275 Ettlingen
Telefon:	+49 (0) 7243 184 125
Fax:	+49 (0) 7243 184 39
E-Mail:	alain.menghe@ipsen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ipsen Pharma
Anschrift:	65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Frankreich

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

Wirkstoff:	Telotristatethyl
Handelsname:	Xermelo[®]
ATC-Code:	noch nicht zugewiesen

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)

Telotristatethyl (Xermelo[®]) ist zugelassen zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analoga-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie. Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptom-Komplex, der durch eine erhöhte Serotoninausschüttung metastasierter neuroendokriner Tumoren (NET) entsteht. NET sind Tumoren, die aus enterochromaffinen Zellen hervorgehen. Diese Zellen produzieren und sezernieren Botenstoffe, die verschiedene Symptome oder Symptom-Komplexe verursachen können. Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen solchen Symptom-Komplex, der durch eine massiv erhöhte Freisetzung von Serotonin in den Blutkreislauf ausgelöst wird. Bei den häufigsten Symptomen handelt es sich um eine starke, sekretorische Diarrhö, Flush-Anfälle, anfallsweise Bronchospasmen und langfristig eine Karzinoid-Herzkrankung.

Der Wirkstoff Telotristatethyl beeinflusst die Serotonin-Biosynthese und setzt somit am Ätiologie des Karzinoid-Syndroms an. Serotonin entsteht durch Hydroxylierung und anschließender Decarboxylierung der essentiellen Aminosäure Tryptophan. Für den ersten Reaktionsschritt ist das Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) verantwortlich, welches Tryptophan in 5-Hydroxytryptophan hydrolisiert. Der zweite Reaktionsschritt der Serotonin-Biosynthese, die Decarboxylierung des Zwischenprodukts 5-Hydroxytryptophan zu Serotonin, wird durch das Enzym Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) katalysiert (siehe auch Abbildung 1-1).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Telotristatethyl handelt es sich um einen Inhibitor der TPH. Durch die Hemmung der TPH reduziert Telotristatethyl die Serotoninproduktion und führt zu einer Reduktion insbesondere von Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö-Episoden. Telotristatethyl wurde chemisch so konzipiert, dass weder Telotristatethyl noch dessen aktiver Metabolit Telotristat (LP-778902) in klinisch relevanten Dosierungen die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann.

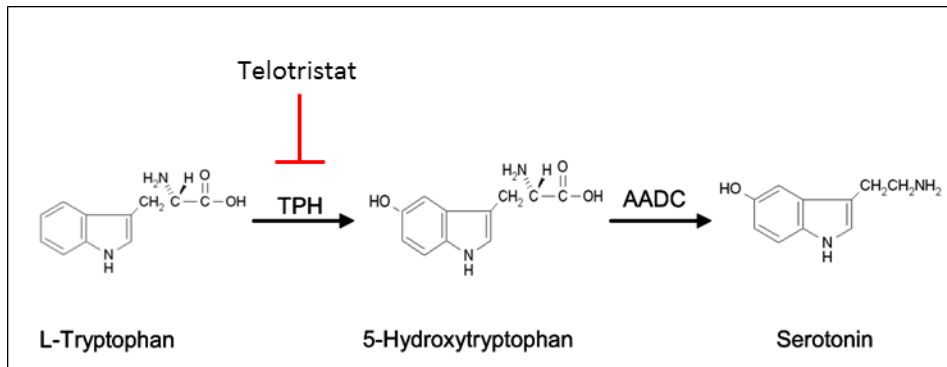


Abbildung 1-1: Serotonin-Biosynthese und Wirkungsweise von Telotristatethyl. TPH: Tryptophan-Hydroxylase, AADC: Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (*aromatic amino acid decarboxylase*)

Für die medikamentöse Therapie des Karzinoid-Syndroms in erwachsenen Patienten sind gegenwärtig drei Wirkstoffe zugelassen: die Somatostatin-Analoga Octreotid und Lanreotid sowie Interferon alpha-2b.

Abgrenzung zu anderen zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen

Somatostatin-Analoga sind die Therapie der Wahl zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms, die sowohl zur Tumor- als auch Symptomkontrolle zugelassen sind. Sie binden extrazellulär an Somatostatin-Rezeptoren der Tumorzelle und hemmen auf diese Weise die unspezifische Freisetzung von Hormonen wie u. a. Somatotropin, Insulin, Glukagon, Gastrin, vasoaktives intestinales Peptid und Serotonin. Somatostatin-Analoga besitzen zudem eine antiproliferative Wirkung, womit sie durch die Verzögerung des Tumorprogresses dazu beitragen, dass weniger Tumormasse gebildet wird, welche letztlich zu verstärkten Symptomen führt.

Interferon alpha-2b wird gemäß Leitlinien als Add-on zu Somatostatin-Analoga verabreicht. Interferon alpha-2b bindet extrazellulär an spezifische Zellmembranrezeptoren, löst damit eine komplexe Kette an verschiedenen intrazellulären Prozessen aus und führt zu verschiedenen, unspezifischen zellulären Reaktionen. In der Behandlung von NET bzw. des Karzinoid-Syndroms bei metastasierten NET zeigt Interferon alpha-2b dabei sowohl antisekretorische als auch antiproliferative Effekte. Durch die unspezifische und breite Wirkung von Interferon alpha-2b wird häufig ein breites und zum Teil auch schwerwiegendes Nebenwirkungsprofil beobachtet, das zu einer hohen Rate an Therapieabbrüchen führt. Es wird daher in der klinischen Praxis nur selten angewandt. Die vorliegende Evidenz für die Behandlung des Karzinoid-Syndroms mit Interferon alpha-2b hat einen sehr niedrigen Evidenzgrad.

Telotristatethyl wirkt spezifisch auf die periphere Serotonin-Produktion, indem es intrazellulär das Umsatz-limitierende Enzym in der Serotonin-Biosynthese, TPH, hemmt. Die Hemmung der TPH in der NET-Zelle führt zu einer Reduktion der peripheren Serotoninproduktion, was zu einer bedeutsamen Reduktion der Symptome des Karzinoid-Syndroms führt. Durch den unterschiedlichen Wirkmechanismus im Vergleich zu den Somatostatin-Analoga eignet sich Telotristatethyl insbesondere für Patienten, bei denen sich durch Somatostatin-Analoga keine ausreichende Symptomkontrolle eingestellt hat. Für diese Patientengruppe gibt es bisher noch keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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	18.09.2017	A
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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	Nicht zutreffend, da es sich bei Xermelo [®] (Telotristatethyl) um ein Orphan Drug handelt.

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)

Bei Xermelo[®] (Telotristatethyl) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 10 SGB V (in Verbindung mit EC 141/2000) und der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Studien und damit auch gegenüber den in diesen Studien verwendeten Komparatoren.

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)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte anhand der beiden RCTs TELESTAR und TELECAST. Dabei handelt es sich um Studien, die über einen Zeitraum von 12 Wochen die Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo (beide Studienarme in Kombination mit Somatostatin-Analoga) bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom untersuchten. Die Ergebnisse der offenen Langzeitstudie TELEPATH werden im Dossier ergänzend dargestellt, aber nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Morbidität

Stuhlfrequenz: Gegenüber Placebo führte Telotristatethyl im Durchschnitt über die 12-wöchige doppelblinde Studienphase im Vergleich zu Baseline zu einer klinisch relevanten Verringerung der täglichen Stuhlfrequenz (TELESTAR: Hodges-Lehmann Estimator (HLE) [97,5 % KI] p-Wert: -0,812 [-1,256; -0,280] $p < 0,001$ und Hedges'g (H`g) [95 % KI]: -0,711 [-1,137; -0,285], TELECAST: HLE [95 % KI] p-Wert: -0,452 [-0,719; -0,173] 0,004 und H`g [95 % KI]: -0,911 [-1,494; -0,329]). Im Vergleich von Baseline zu Woche 12 zeigte sich in der Studie TELESTAR der gleiche Trend (HLE [97,5 % KI] p-Wert, absolute Änderung: -0,623 [-1,321; -0,015] 0,09, prozentuale Änderung (HLE [95 % KI] p-Wert): -8,405 [-21,422; 3,960] 0,19). In der Studie TELECAST waren die Ergebnisse bei der Betrachtung des Vergleichs Telotristatethyl und Placebo zu Woche 12 statistisch und klinisch relevant (absolute Veränderung: HLE [95 % KI] p-Wert: -0,859 [-1,388; -0,236] 0,002 und H`g [95 % KI]: -1,068 [-1,788; -0,349]; prozentuale Veränderung: HLE [95 % KI] p-Wert: -33,324 [-50,328; -8,050] 0,004 und H`g [95 % KI]: -0,971 [-1,683; -0,259]).

Im Vergleich zu Placebo gab es in der Studie TELESTAR unter Telotristatethyl-Behandlung mehr als doppelt so viel Patienten mit einer dauerhaften Response (Anteil der Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über einen Zeitraum von ≥ 50 % der doppelblinden Studienphase) (Responder Placebo: n=9 (20 %), Responder Telotristatethyl: n=20 (44,4 %); relatives Risiko (RR) [95 % KI] p-Wert: 2,22 [1,138; 4,34] 0,011). Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant. In der Studie TELECAST gab es keinen Patienten (0 %) mit einer dauerhaften Response im Placebo-Arm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im Vergleich zu 10 Patienten (40 %) im Telotristatethyl-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant und klinisch relevant (RR [95 % KI] p-Wert: 21,82 [1,348; 353,34] 0,030).

Bei der Betrachtung des durchschnittlichen Anteils der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge bzw. einer Reduktion von durchschnittlich $\geq 1,5$ Stuhlgängen pro Tag in der Studie TELESTAR zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,183 [0,055; 0,298] 0,007 bzw. 0,198 [0,060; 0,345] 0,010). Die Ergebnisse waren für die Betrachtung des durchschnittlichen Anteils der Tage einer Reduktion von $\geq 1,5$ Stuhlgängen pro Tag klinisch relevant (H_g [95 % KI]: 0,630 [0,207; 1,054]). In der Studie TELECAST zeigte sich für die Auswertung des durchschnittlichen Anteils der Tage mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlgänge ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Telotristatethyl (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,250 [0,074; 0,440] <0,001, H_g [95 % KI]: 1,135 [0,538; 1,732]). Für die Betrachtung des durchschnittlichen Anteils der Tage einer Reduktion von durchschnittlich $\geq 1,5$ Stuhlgängen pro Tag ergab sich der gleiche Trend (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,016 [0,000; 0,119] 0,055).

In der TELESTAR und TELECAST ergaben die Auswertungen der Ereigniszeitanalyse „Zeit bis zum ersten Auftreten einer ≥ 30 %igen Verbesserung in der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline“ einen klinisch relevanten Vorteil für die Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo (TELESTAR: Hazard Ratio (HR) [95 % KI] p-Wert: 2,29 [1,32; 4,10] 0,004, TELECAST: HR [95% KI] p-Wert: 3,91 [1,59; 11,00] 0,003).

Flush-Episoden: Telotristatethyl führte zu keiner statistisch signifikanten Änderung in der Anzahl der täglichen Flush-Episoden im Vergleich zu Placebo in den Studien TELESTAR (HLE [97,5 % KI] p-Wert: 0,036 [-0,230; 0,330] 0,39) und TELECAST, HLE [95 % KI] p-Wert: (0,105 [-0,173; 0,614] 0,67).

Abdominelle Schmerzen: Telotristatethyl führte zu keiner statistisch signifikanten Änderung in der Bewertung der abdominalen Schmerzen im Vergleich zu Placebo in den Studien TELESTAR (HLE [97,5 % KI] p-Wert: -0,168 [-0,541; 0,224] 0,26) und TELECAST, HLE [95 % KI] p-Wert: 0,058 [-0,424; 0,332] 0,61).

Zwingender Stuhldrang: Für den Endpunkt Anteil der Tage mit zwingendem Stuhldrang zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsgruppen Placebo und Telotristatethyl in den Studien TELESTAR (HLE [95 % KI] p-Wert: -0,024 [-0,158; 0,021] 0,35) und TELECAST (-0,043 [-0,226; 0,078] 0,68).

Übelkeit: Übelkeit wurde anhand einer 4-stufigen Skala bewertet (0 = keine bis 3 = schwerwiegende Übelkeit). Die Behandlung mit Telotristatethyl führte zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden im „Anteil der Tage mit Übelkeit“ im Vergleich zu Placebo in den Studien TELESTAR (HLE [95 % KI] p-Wert: 0,009 [-0,084; 0,107] 0,69) und TELECAST (-0,024 [-0,179; 0,012] 0,21). Ähnlich verhielt es sich bei der Betrachtung der „Veränderung im Empfinden einer Übelkeit bzw. der Schwere einer empfundenen Übelkeit“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(HLE [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: -0,073 [-0,199; 0,007] 0,07 und TELECAST: 0,000 [-0,057; 0,109] 0,79).

Subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms: Für die Auswertung zur patientenberichteten Verbesserung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms („Anteil der Woche mit einer adäquaten Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms“ bzw. „Anteil der Patienten mit einer adäquaten Linderung der gastrointestinalen Symptome des Karzinoid-Syndroms im Vergleich von Baseline zu Woche 12“) ergaben sich in der Studie TELESTAR und TELECAST keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Behandlungsarme Telotristatethyl und Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,000 [0,000; 0,091] 0,58 bzw. OR [95 % KI] p-Wert: 1,66 [0,59; 4,64] 0,33 sowie TELECAST: 0,000 [-0,167; 0,250] 0,52 bzw. OR [95 % KI] p-Wert: 0,77 [0,20; 3,05] 0,71).

Auch für die subjektive globale Einschätzung der Linderung der Symptome des Karzinoid-Syndroms, die mittels einer 11-stufigen numerischen Ratingskala erhoben wurde, ergaben sich in der Studie TELESTAR und TELECAST gemittelt über die doppelblinde Studienphase bzw. im Vergleich zu Tag 6 keine statistisch signifikanten Unterschiede (MWD [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: -0,289 [-1,167; 0,636] 0,50 bzw. -0,182 [-0,900; 0,536] 0,35 und TELECAST: -0,551 [-1,417; 0,818] 0,52 bzw. 0,023 [-2,182; 1,992] 0,33).

5-HIES (Urin): Telotristatethyl führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der 5-HIES (Urin) im Vergleich zu Placebo in TELESTAR und TELECAST. Dies galt sowohl für die Betrachtung der Veränderung zu Baseline gemittelt über die doppelblinde Studienphase (HLE [95 % KI] p-Wert für absolute Veränderung TELESTAR: -27,000 [-45,000; -12,250] <0,001, absolute Veränderung TELECAST: -33,275 [-82,750; -12,750] <0,001 und prozentuale Veränderung TELESTAR: nicht erhoben, prozentuale Veränderung TELECAST: -63,380 [-84,757; -34,512] <0,001) als auch für die absolute und prozentuale Veränderung in Woche 12 im Vergleich zu Baseline (HLE [97,5 % KI] p-Wert für absolute Veränderung TELESTAR: -30,100 [-55,800; -9,200] <0,001, HLE [95 % KI] p-Wert für absolute Veränderung TELECAST: -29,800 [-78,800; -9,200] 0,003, HLE [95 % KI] p-Wert für prozentuale Veränderung TELESTAR: -69,997 [-105,863; -34,131] <0,001, HLE [95 % KI] p-Wert für prozentuale Veränderung TELECAST: -53,955 [-84,955; -25,119] <0,001). Die prozentuale Veränderung der 5-HIES (Urin) im Vergleich von Baseline zu Studienwoche 12 war in der Studie TELESTAR zudem klinisch relevant (H^g [95 % KI]: -0,988 [-1,521; -0,456]).

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30: Die Behandlungsdifferenz für den Score der Domänen „Schlaflosigkeit“ zeigte unter Behandlung mit Telotristatethyl eine statistisch signifikante Verschlechterung im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: 16,667 [0,000; 16,667] 0,013). Dieser Unterschied war jedoch klinisch nicht relevant (H^g [95 % KI]: 0,469 [0,019; 0,919]). In der Domäne „Diarrhö“ zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: -16,667 [-16,667; 0,000] 0,037). Dieser Unterschied war

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinisch nicht relevant (H^g [95 % KI]: -0,415 [-0,866; 0,037]). Für die anderen Domänen sowie in der Studie TELECAST ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

EORTC QLQ-GI.NET21: Die Ergebnisse der Domäne krankheitsbezogene Sorgen zeigten eine statistisch signifikante Verschlechterung bei Patienten, die mit Telotristatethyl 250 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (HLE [95 % KI] p-Wert: 11,111 [0,000; 16,667] 0,013). Der Effekt war jedoch klinisch nicht relevant (H^g [95 % KI]: 0,529 [0,080; 0,978]). Für die anderen Domänen sowie in der Studie TELECAST ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Sicherheit

Telotristatethyl erwies sich in TELESTAR und TELECAST als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel mit einem gegenüber Placebo vergleichbaren relativen Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,75 [0,283; 1,987] 0,563, TELECAST: 3,12 [0,347; 28,034] 0,310), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 1 [0,382; 2,619] 1, TELECAST: 0,208 [0,026; 1,658] 0,138), unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,286 [0,630; 1,301] 0,105, TELECAST: 2,080 [0,201; 21,52] 0,539), sowie für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten (RR [95 % KI] p-Wert, TELESTAR: 0,333 [0,036; 3,085] 0,333, TELECAST: Es traten keine Todesfälle in der Studie auf.).

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Telotristatethyl erfolgt anhand der beiden RCTs TELESTAR und TELECAST mit einer entsprechend hohen Ergebnissicherheit. Folgende Ergebnisse sind für die Bewertung maßgeblich:

Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität

Telotristatethyl führt zu einer bedeutsamen Reduktion der täglichen Stuhlgänge im Vergleich zu Placebo (TELESTAR und TELECAST). Die signifikante Reduktion trat bereits nach nur 3 Wochen auf. Die Robustheit der Ergebnisse wurde anhand mehrerer Sensitivitätsanalysen gezeigt. Für die Betrachtung von Patienten mit einer dauerhaften Response (Patienten mit einer ≥ 30 %igen Reduktion in der Anzahl der täglichen Stuhlfrequenz über mindestens 50 % der doppelblinden Studienphase) sowie für die Betrachtung der Zeit bis zum ersten Auftreten einer anhaltenden ≥ 30 %igen Verbesserung der Stuhlfrequenz ließ sich anhand der IQWiG-Methodik (Allgemeine Methoden 5.0) jeweils ein **beträchtlicher** Zusatznutzen ableiten. Telotristatethyl führt somit zu einer spürbaren Linderung des Krankheitssymptoms, welches den größten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat und den Alltag der Patienten erheblich einschränkt.

Weiterhin führt Telotristatethyl zu einer statistisch signifikanten Reduktion der 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin, dem Abbauprodukt von Serotonin. Die prozentuale Änderung zu Woche 12 im Vergleich zu Baseline war in der Studie TELESTAR zudem klinisch relevant (Hedges' g). Die beobachtete Variabilität der 5-HIES (Urin) in den anderen Auswertungen lässt sich u.a. durch die aufwändige Methode der Urinsammlung über 24 Stunden, den Zeitpunkt der Messung im Verhältnis zum Timing der Gabe von kurzwirksames Octreotid und zum anderen durch eine variable Serotoninproduktion, die in der Natur des Tumors begründet ist erklären. Daher lassen sich für die beobachteten Effekte für den Endpunkt 5-HIES (Urin) das Ausmaß „**nicht quantifizierbar**“ ableiten. Aus klinischer Sicht ist die beobachtete Reduktion der 5-HIES im 24-Stunden-Sammelurin von besonderer Bedeutung, da erhöhte 5-HIES-Werte mittelfristig das Risiko einer rechtsseitigen Herzerkrankung erhöht die mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko in Verbindung gebracht wird. Daher ist die Reduktion der 5-HIES (Urin) auch ein wichtiges prognostisch relevantes Behandlungsziel in der vorliegenden Indikation.

Für die Endpunkte Flush-Episoden, abdominelle Schmerzen, zwingender Stuhldrang, Übelkeit und subjektive Bewertung der Symptome des Karzinoid-Syndroms wurden mehrheitlich numerische Vorteile für Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die fehlende statistische Signifikanz lässt sich zum Teil methodischen Gründen zuordnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(siehe Modul 4), so dass für diese Endpunkte das Ausmaß „**nicht quantifizierbar**“ abgeleitet wird.

Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität

In TELESTAR zeigte sich für die Domäne Diarrhö (EORTC QLQ-C30) eine statistisch signifikante Verbesserung unter Behandlung mit Telotristatethyl im Vergleich zu Placebo. Eine fehlende klinische Relevanz dieses beobachteten Effektes bzw. die fehlende statistische Signifikanz in den anderen Domänen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC GI.NET21 sind u. a. darin begründet, dass die Studien nicht auf diesen Endpunkt gepowert waren und beide Fragebögen vermutlich nicht sensitiv genug sind für die Erfassung der Lebensqualität in der vorliegenden Indikation (siehe auch Modul 4).

Ergänzend zu beiden Fragebögen wurde eine Exit-Interview-Teilstudie zur Erfassung der Patientenpräferenzen bzw. Erfahrungen mit 35 der 135 Patienten aus der Studie TELESTAR durchgeführt. Unter Patienten, die mindestens 4 Stuhlgänge pro Tag zu Baseline hatten, waren die häufigen und zwingenden Stuhlgänge das vorrangige Symptom, welches es zu behandeln galt. Die häufigen Stuhlgänge waren das Symptom mit den größten Auswirkungen auf die Lebensqualität. Eine Verbesserung dieser Symptomatik führte insbesondere zu einer Verbesserung im Alltag, wie zum Beispiel das Gefühl, das Haus wieder verlassen zu können oder die Wiederaufnahme der Teilnahme an sozialen oder anderen Aktivitäten. Es wurde zudem eine Korrelation zwischen der berichteten Verbesserung in der Veränderung der Stuhlfrequenz und der berichteten Zufriedenheit mit der Studienmedikation beobachtet ($R=0,66$, $p<0,001$).

Zusammenfassend zeigen die Patienten zwar eine deutliche Reduktion in der für sie relevanten und die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomatik des Karzinoid-Syndroms (insbesondere Reduktion der Stuhlfrequenz), jedoch ließ sich dieser Effekt **nicht quantifizieren**.

Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit

Telotristatethyl ist in Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie in Bezug auf unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten mit Placebo vergleichbar. Die meisten unerwünschten Ereignisse wurden gastrointestinalen Symptomen zugeordnet. Die Intensität dieser Ereignisse wurde in der überwiegenden Mehrheit als mild bis moderat eingestuft. Weder in den offenen Extensionsphasen beider RCTs noch in der Langzeitstudie ergaben sich zum derzeitigen Zeitpunkt Sicherheitsbedenken. Telotristatethyl erweist sich insgesamt als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel. Für die Sicherheit lässt sich somit weder ein Vorteil noch Nachteil gegenüber Placebo ableiten.

Patienten mit einer dauerhaften Response

Post-hoc Auswertungen für Patienten, die eine dauerhafte Response aufwiesen, zeigten statistisch signifikante Verbesserungen auch in anderen patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zu Patienten, bei denen keine dauerhafte Response vorlag. Dies betraf die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

patientenrelevanten Endpunkte Flush-Episoden, abdominelle Schmerzen, zwingender Stuhldrang, Übelkeit, 5-HIES (Urin), die Domänen Gesundheitszustand/Lebensqualität und Schmerz des EORTC QLQ-C30 und die Domäne gastrointestinale Symptome des EORTC QLQ-GI.NET21. Auch bei der Betrachtung schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, die zum vorzeitigen Studienabbruch führten sowie bei unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten, zeigten sich numerische Vorteile für dauerhafte Responder.

Zusammenfassende Beschreibung des Zusatznutzens von Telotristatethyl

Telotristatethyl erweist sich als wirksame therapeutische Maßnahme zur Symptombehandlung des Karzinoid-Syndroms bei Patienten mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie. Für diese Patientengruppe gibt es bisher keine zugelassenen, zufriedenstellenden Behandlungsalternativen. Telotristatethyl zeigt insbesondere klinisch relevante Vorteile in der Reduktion der Stuhlfrequenz, die konsistent über alle betrachteten Auswertungen und unabhängig von Baseline-Charakteristika oder Schwere der Diarrhö, zu beobachten war, was zudem die Robustheit der Ergebnisse unterstreicht. Patienten, die mit Telotristatethyl behandelt wurden, hatten dabei eine viel höhere Wahrscheinlichkeit auf eine dauerhafte Response hinsichtlich einer klinisch relevanten Reduktion in der täglichen Stuhlfrequenz im Vergleich zu Placebo. Die beobachteten Vorteile zeigten sich über die gesamte doppelblinde Studienphase und darüber hinaus (offene Extensionsphase). Die häufige und durch bisherige Therapien nicht kontrollierbare Stuhlfrequenz stellt dabei das Symptom dar, das die Lebensqualität der Patienten am meisten beeinflusst und erhebliche Auswirkungen auf körperliche, soziale und emotionale Lebensbereiche hat. Telotristatethyl erweist sich zudem als sehr sicheres Arzneimittel. Die unter der Behandlung mit Telotristatethyl beobachteten Nebenwirkungen wurden als leicht und moderat eingestuft und waren gut kontrollierbar. Zusammenfassend liegt aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Abschwächung schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

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)

Xermelo[®] (Telotristatethyl) ist zugelassen zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analoga-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie. Das Karzinoid-Syndrom beschreibt einen Symptom-Komplex, der durch eine erhöhte Serotonausschüttung der neuroendokrinen Zellen entsteht. Die klassischen Symptome des Karzinoid-Syndroms umfassen eine sekretorische Diarrhö, Flush-Anfälle, Unterleibsschmerzen bzw. Krämpfe und mittel- bis langfristig die Entwicklung einer Karzinoid-Herzerkrankung, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht.

Die Therapie der Wahl zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms sind Somatostatin-Analoga (Lanreotid oder Octreotid). In der klinischen Praxis wird jedoch beobachtet, dass ein Teil der Patienten von Therapiebeginn an nicht zufriedenstellend auf eine Somatostatin-Analoga-Therapie anspricht und ein anderer Teil, der im Verlauf der Therapie nicht mehr zufriedenstellend reagiert. Etwa 20 % bis 40 % der Patienten benötigen somit zusätzliche medizinische Maßnahmen zur Behandlung der Symptomatik des Karzinoid-Syndroms. Für diese Patienten besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, der in den Leitlinien und in der klinischen Praxis bisher weitgehend mit off-label Maßnahmen abgedeckt wird.

Bei der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich somit um erwachsene Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom, welches nicht ausreichend durch eine Therapie mit Somatostatin-Analoga behandelt werden kann.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als Therapie der Wahl, wenn Somatostatin-Analoga zur Symptomkontrolle nicht (mehr) ausreichen, wird in der klinischen Praxis eine off-label Dosisescalation mit einer bestehenden Somatostatin-Analoga-Therapie vorgenommen, die auch in Leitlinien genannt wird. Als Zusatz zu der zugelassenen oder off-label Dosierung des Somatostatin-Analogons Octreotid kann dreimal täglich kurzwirksames Octreotid bei besonders schwerer Symptomatik eingesetzt werden.

Sollte die Dosisescalation der Somatostatin-Analoga-Therapie zur Symptomkontrolle nicht ausreichen, werden in Konsensus-Leitlinien zahlreiche weitere (off-label) medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen genannt, was letztlich den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf und Leidensdruck der Patienten in der vorliegenden Indikation widerspiegelt. Bei diesen Maßnahmen handelt es sich um operative Maßnahmen (Debulking Chirurgie), lokoregionäre oder ablativ Therapien oder die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (off-label; im Zusammenhang mit dem Karzinoid-Syndrom lediglich erwogen, wenn es gilt gleichzeitig die Tumordynamik zu behandeln), Pasireotid (off-label) und Interferon alpha-2b (Add-on-Therapie zu Somatostatin-Analoga; selten in der Praxis durch das ungünstige Nebenwirkungsprofil, der erhöhten Toxizität sowie der schlechten Evidenz angewendet).

Es gibt derzeit somit keine zufriedenstellende, zugelassene Behandlungsoption für Patienten mit einem unter Somatostatin-Analoga-Therapie unzureichend kontrollierten Karzinoid-Syndrom. Xermelo® (Telotristatethyl) ist ein sehr sicheres und gut verträgliches Arzneimittel, welches diesen Bedarf insbesondere durch eine klinisch relevante Verbesserung in der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö zeigt, welches das Symptom ist, das die Lebensqualität am meisten beeinträchtigt.

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	290 – 1047

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	beträchtlich	290 – 1047
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	27 223,04 €	7 894 682,00 € - 28 502 523,00 €
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.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
7 894 682,00 € - 28 502 523,00 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	Erwachsene Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analoga-Therapie	27 223,04 €	7 894 682,00 € - 28 502 523,00 €
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.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
7 894 682,00 € - 28 502 523,00 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^a	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend, da es sich bei Xermelo [®] (Telotristatethyl) um ein Orphan Drug handelt.					
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)

Hinweis zu der Terminologie des Wirkstoffes im nachfolgenden Abschnitt: Xermelo[®] enthält den Wirkstoff Telotristatetiprat. Im Körper wird Telotristatetiprat noch vor Absorption in Telotristatethyl umgewandelt und erst in dieser Form absorbiert. Nach Absorption wird Telotristatethyl zu seinem aktiven und wesentlichen Metaboliten Telotristat umgewandelt. Im vorliegenden Dossier wird generell die INNm Wirkstoffbezeichnung Telotristatethyl verwendet. In der hier zitierten Fachinformation wird dagegen aufgrund formaler Vorgaben die Bezeichnung des aktiven Metaboliten (Telotristat) verwendet.

Der folgende Abschnitt gibt eine Zusammenfassung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Telotristatethyl. Details sind Modul 3 Abschnitt 3.4 des Nutzendossiers zu entnehmen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung von Telotristatethyl ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gemäß Fachinformation.

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass das klinische Ansprechen in der Regel innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Es wird empfohlen, den Nutzen der Fortsetzung der Therapie bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeit nicht anspricht, neu zu bewerten. Die Einnahme höherer Dosen wird nicht empfohlen. Für ältere Patienten sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar.

Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die Einnahme von Telotristat wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen.

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Wenn eine schwere Leberfunktionsstörung vorliegt, wird die Anwendung von Telotristat nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Besondere Warnhinweise betreffen den Anstieg hepatischer Enzyme, Verstopfung, depressive Störung und Lactose-Intoleranz.

Kurzwirkendes Octreotid sollte mindestens 30 Minuten nach Gabe von Xermelo gegeben werden, sofern die Behandlung mit kurzwirkendem Octreotid in Kombination mit Xermelo erforderlich ist.

Eine Überwachung auf suboptimale Wirksamkeit wird bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die CYP2B6 oder CYP3A4 Substrate sind, empfohlen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Telotristat auf eine zuverlässige Kontrazeption zu achten. Während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption wird die Einnahme von Xermelo nicht empfohlen. Patientinnen sollten während der Behandlung mit Telotristat nicht stillen. Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Telotristat auf die humane Fertilität durchgeführt.

Telotristat hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Einnahme von Telotristat kann Müdigkeit auftreten.

Die am häufigsten bei mit Telotristat behandelten Patienten berichteten Nebenwirkungen waren Abdominalschmerzen (26 %), Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht (11 %) und Müdigkeit (10 %). Sie waren in der Regel von leichter bis mäßiger Intensität. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung mit Telotristat führte, war Abdominalschmerzen bei 7,1 % (5/70) der Patienten.

Aus den im CHMP Assessment Report enthaltenen Angaben ergeben sich die folgenden wichtigen identifizierte Risiken: „Verstopfung durch verminderte Darmmotilität“ und „Anstieg hepatischer Enzyme“. Als wichtige potentielle Risiken werden „Depression und andere depressive Störungen“ und „Kotstein und Darmobstruktion“ genannt. Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.