

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teduglutid (Revestive®)

NPS Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.08.2014

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.....	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

	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	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).....	17
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).....	18
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

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPAR	European public assessment reports
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-2	Glucagon-like Peptid-2
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KDS	Kurzdarmsyndrom
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
OR	Odds Ratio
PE	Parenterale Ernährung
Q	Quartal
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
%	Prozent

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:	NPS Pharma Germany GmbH
Anschrift:	The Sqaire 12, Am Flughafen 60549 Frankfurt am Main

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

Name:	Dr. med. Dieter Götte
Position:	Medical Director Germany and Austria
Adresse:	The Sqaire 12, Am Flughafen 60549 Frankfurt am Main
Telefon:	+49 (0) 69 959 325 207
Fax:	+49 (0) 959 325 200 (z. Hd. Dr. Jiresch)
E-Mail:	dgoette@npsp.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	NPS Pharma Holdings Limited
Anschrift:	Grand Canal House 1 Grand Canal Street Upper Dublin 4 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

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

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, humanes Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2)-Analogon, das sich lediglich in einer Aminosäureposition von GLP-2 unterscheidet. Das native humane GLP-2 ist ein Peptidhormon, das von den enteroendokrinen L-Zellen des Dün- 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 somit das Wachstum der Darmschleimhaut. Hierdurch kommt es zu einer Erhöhung der resorptiven Kapazität des Darmes. Des Weiteren erhöht GLP-2 die intestinale Resorptionskapazität durch Erhöhung des Blutflusses in den und aus dem Darm, durch Verringerung der Geschwindigkeit, mit der Nahrung den Darm passiert, und durch eine Verminderung der Säuresekretion im Magen, die die Resorption im Darm stören kann. 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 des Darmes führt.

In Deutschland ist kein Arzneimittel mit einem vergleichbaren Wirkmechanismus zugelassen, das der unmittelbaren Ursache des Kurzdarmsyndroms, der Reduktion der resorptiven Kapazität des Darmes, entgegenwirkt.

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
Revestive 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	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	Nicht zutreffend

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	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Erwachsenen nach einer Phase der intestinalen Adaption	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 und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (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 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 Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (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 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 Lesbarkeit und Verständlichkeit eine Beschreibung des Zusatznutzens und seiner Herleitung gegeben.

Teduglutid zeigte in der ITT-Analyse der pivotalen Zulassungsstudie STEPS einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten, positiven Effekt auf den patientenrelevanten, primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen Bedarfs an parenteraler Ernährung (PE) in Wochen 20 und 24“. In der Teduglutid-Gruppe waren am Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase 27 (62,8%) Responder, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 13 (30,2%) Responder (OR 3,89, 95%-KI 1,59; 9,56, $P = 0,003$).

Für die Konkretisierung des primären Responsekriteriums in STEPS, d.h. „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“, wurde bezogen auf die vollständige ITT-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der Teduglutid-Gruppe zugunsten der Teduglutid-Gruppe beobachtet (OR 3,61, 95%-KI 1,40; 9,30, $P = 0,008$).

Bis zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung verringerte sich in STEPS der durchschnittliche, wöchentliche PE-Bedarf in der Placebo-Gruppe um 2,38 L (SD 2,79 L), in der Teduglutid-Gruppe um 4,28 L (SD 3,81 L). Die Mittelwertdifferenz von 1,90 L zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant (95%-KI -3,35 L; -0,45 L, $P = 0,01$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Demgegenüber wurden in Meta-Analysen der Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) in beiden Phase-III-Studien STEPS und CL0600-004 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag und Placebo ermittelt. In keiner der beiden Studien gab es einen Todesfall. Analog zu den höheren Inzidenzen von UE in den Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppen (STEPS: 83,3% vs. 79,1% der Patienten, CL0600-004: 94,3% vs. 93,8% der Patienten; OR 1,28, 95%-KI 0,47; 3,49, $P = 0,62$) zeigten die Effektschätzer auch aller anderen Sicherheitskategorien Vorteile von Placebo, die aber statistisch nicht signifikant waren: Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten UE: OR 2,32, 95%-KI 0,73; 7,33, $P = 0,15$; Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE): OR 1,39, 95%-KI 0,66; 2,91, $P = 0,39$; Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten SUE: OR 6,29, 95%-KI 0,75; 52,49, $P = 0,09$; Patienten mit zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE: OR 1,27, 95%-KI 0,28; 5,68, $P = 0,75$.

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	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Erwachsenen nach einer Phase der intestinalen Adaption	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)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert weitgehend auf der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Studie STEPS, deren Ergebnisse durch den hohen Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor, so

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dass die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen als hoch bewertet wird. Die supportive Phase-III-Studie CL0600-004 wies dieselben Qualitätsmerkmale wie STEPS auf.

Teduglutid zeigte in der ITT-Analyse der pivotalen Zulassungsstudie STEPS einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten, positiven Effekt auf den patientenrelevanten, primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen Bedarfs an parenteraler Ernährung (PE) in Wochen 20 und 24“. 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 in STEPS, d.h. „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“, wurde bezogen auf die vollständige ITT-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der Teduglutid-Gruppe 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.

Bis zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung verringerte sich in STEPS der durchschnittliche, wöchentliche PE-Bedarf in der Teduglutid-Gruppe statistisch signifikant stärker als in der Placebo-Gruppe. Dieser positive Effekt von Teduglutid wird als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO G-BA angesehen.

Demgegenüber wurden in Meta-Analysen der Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) in beiden Phase-III-Studien STEPS und CL0600-004 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag und Placebo ermittelt, so dass für Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag kein Schaden festzustellen war, der das Ausmaß des Zusatznutzens mindert.

Das ultimative Ziel der Behandlung von stabil infusionspflichtigen KDS-Patienten, das vollständige Absetzen der PE, wurde sowohl bei einigen Patienten in den supportiven Studien CL0600-004, STEPS-2 und CL0600-005, als auch bereits unter den Bedingungen des Versorgungsalltags erreicht. Diese Erfahrungswerte deuten darauf hin, dass das therapeutische Potenzial von Teduglutid 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag noch höher zu bewerten ist, als es die Ergebnisse der Studie STEPS nahelegen.

Für erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, 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 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“, „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“ und „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte von Teduglutid 0,05 mg/kg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Körpergewicht/Tag ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen wurden. Es wurde damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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 erwachsene KDS-Patienten, die sich nach einer intestinalen Adaptationsphase nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden. Kontraindiziert ist Teduglutid bei KDS-Patienten mit einer aktiven oder vermuteten Krebserkrankung oder einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.

Die Teduglutid-Zulassungsstudien STEPS und CL0600-004 lieferten 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 epidemiologischen Daten vor. In der aktuellen S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) - Chronisches Darmversagen“, die sich spezifisch auf das Kurzdarmsyndrom bei Erwachsenen bezieht, wird empfohlen, Teduglutid bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen einzusetzen. Diese Charakterisierung beschreibt in sehr kurzer Form die wesentlichen Merkmale der Zielpopulation laut Fachinformation.

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)

Die für das KDS charakteristischen, potenziell lebensbedrohlichen Malabsorptions- und Maldigestionssymptome sowie die damit verbundenen Komplikationen sind in der Regel mit einer patientenindividuell abgestimmten PE, vielfach unter Zuhilfenahme hochkalorischer enteraler Zusatz- bzw. Ergänzungsnahrung, beherrschbar. Eine langfristige PE ist jedoch ihrerseits mit schwerwiegenden Risiken behaftet und kann zu dauerhaften massiven

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Veränderungen der Lebensperspektive eines Patienten führen, die mit einer drastischen Senkung seiner Lebensqualität einhergehen. Es besteht daher Konsens, den PE-Bedarf von KDS-Patienten so schnell und so weit wie möglich zu reduzieren. Nicht bei allen KDS-Patienten wird jedoch mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen eine vollständige oder zumindest weitgehende Unabhängigkeit von parenteraler Ernährung erreicht.

Für erwachsene 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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Erwachsenen nach einer Phase der intestinalen Adaption	560 (254 - 865)

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Erwachsenen nach einer Phase der intestinalen Adaption	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaption nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden	beträchtlich	560 (254 - 865)
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 (254 – 865 Patienten)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Erwachsenen nach einer Phase der intestinalen Adaption	Behandlungsjahr 1: 346.453,52 - 346.489,78 Behandlungsjahr 2: 346.274,62 - 346.292,75 Ab Behandlungsjahr 3: 346.131,50 - 346.135,13	Behandlungsjahr 1: 87.999.194,08 - 299.713.659,70 Behandlungsjahr 2: 87.953.753,48 - 299.543.228,75 Ab Behandlungsjahr 3: 87.917.401,00 - 299.406.887,45
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
Behandlungsjahr 1: 87.999.194,08 - 299.713.659,70
Behandlungsjahr 2: 87.953.753,48 - 299.543.228,75
Ab Behandlungsjahr 3: 87.917.401,00 - 299.406.887,45

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Erwachsenen nach einer Phase der intestinalen Adaption	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaption nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden	Behandlungsjahr 1: 346.453,52 - 346.489,78 Behandlungsjahr 2: 346.274,62 - 346.292,75 Ab Behandlungsjahr 3: 346.131,50 - 346.135,13	Behandlungsjahr 1: 87.999.194,08 - 299.713.659,70 Behandlungsjahr 2: 87.953.753,48 - 299.543.228,75 Ab Behandlungsjahr 3: 87.917.401,00 - 299.406.887,45
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
Behandlungsjahr 1: 87.999.194,08 - 299.713.659,70
Behandlungsjahr 2: 87.953.753,48 - 299.543.228,75
Ab Behandlungsjahr 3: 87.917.401,00 - 299.406.887,45

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Erwachsenen nach einer Phase der intestinalen Adaption	Nicht zutreffend	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaption nach einem chirurgischen Eingriff 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 der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom begonnen werden. Die Therapie sollte solange nicht begonnen werden, bis davon ausgegangen werden kann, dass keine weitere intestinale Adaption mehr stattfindet. Vor Beginn der Therapie sollte zunächst eine Optimierung und Stabilisierung der intravenösen Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr angestrebt werden. Zu Beginn der Behandlung mit Teduglutid sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden. Koloskopie-Untersuchungen sollten zur Überwachung im maximalen Abstand von fünf Jahren wiederholt werden. Der Effekt der Behandlung sollte nach 6 Monaten überprüft werden. Bei der Einschätzung durch den Arzt sollten die individuellen Behandlungsziele und die Patientenbedürfnisse berücksichtigt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn keine Verbesserung der Gesamtsituation des Patienten erreicht wird.

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, d. h. eine Verminderung, der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden, um die Verträglichkeit der Behandlung zu optimieren. Falls eine Dosis vergessen wird, muss diese so bald wie möglich am selben Tag appliziert werden. Teduglutid darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Bei Patienten mit einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und bei Patienten mit terminalen Nierenerkrankungen sollte die tägliche Dosis um 50% reduziert werden. Die Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen sollte vermieden 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 hepato biliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Teduglutid hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Es liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Teduglutid vor. Im EPAR werden weitere Daten zur sicheren Anwendung und zur weiteren Aufklärung der möglichen und bekannten Risiken gefordert. Zur Erhebung dieser Daten ist ein internationales KDS-Register (International Short Bowel Syndrome Registry) eingerichtet worden, das voraussichtlich ab Q1 2015 erste deutsche Patienten aufnehmen wird.