

IQWiG-Berichte – Nr. 581

**Telotristatethyl
(Karzinoid-Syndrom-bedingte
Diarrhö) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G17-13
Version: 1.0
Stand: 09.01.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Telotristatethyl (Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.10.2017

Interne Auftragsnummer:

G17-13

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Vjollcë Olluri
- Anja Schwalm
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Telotristatethyl, Diarrhoe, Malignes Karzinoidsyndrom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Telotristat Ethyl, Diarrhea, Malignant Carcinoid Syndrome, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten.....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society of Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NET	neuroendokriner Tumor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SSA	Somatostatin-Analogen
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Telotristatethyl ist ein Medikament zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Das Karzinoid-Syndrom stellt laut pU einen Symptom-Komplex dar, der durch eine erhöhte Serotoninausschüttung metastasierter neuroendokriner Tumore (NET) entsteht [2]. Telotristatethyl wird in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen(SSA)-Therapie angewendet. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Telotristatethyl [3] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass das Karzinoid-Syndrom insbesondere gemäß der Einteilung der World Health Organization (WHO) aus dem Jahr 2010 als Grad 1 (G1) und Grad 2 (G2) klassifizierte NET der Lunge und des Dünndarms vorkommt. NET anderer Lokalisation wie z. B. Appendix, Rektum, Magen oder Pankreas seien sehr selten und wurden vom pU daher nicht bei den Berechnungen berücksichtigt.

Der pU ermittelt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit den folgenden Schritten:

Schritt 1) Ermittlung der NET-Prävalenz

Zunächst ermittelt der pU eine Prävalenz der neuroendokrinen Tumore von 26,9 bis 48 pro 100 000 Patientinnen und Patienten für Deutschland.

Für die Bestimmung der Untergrenze der Spannweite zur Prävalenz zieht er eine epidemiologische Studie aus Europa [4] sowie eine italienische Studie [5] heran. Die europäische Studie bezieht sich auf Daten aus dem Surveillance of Rare Cancer in Europa Projekt aus dem Zeitraum 1978 bis 2002 und schloss 20 994 Patientinnen und Patienten mit ausschließlich nicht pulmonaler NET ein. Aus dieser leitet der pU eine geschätzte Prävalenz von 20 pro 100 000 Patientinnen und Patienten mit nicht pulmonalen NET bezogen auf 2008 ab. [4]. In der Studie wurden Patientinnen und Patienten mit hoch- und geringdifferenzierten NET berücksichtigt (entspricht G1 bis G3 NET gemäß der aktuellen Einteilung der WHO [6]).

Um zusätzlich die Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit pulmonaler NET zu schätzen, zieht der pU eine Studie aus Italien von Caldarella heran. Die Datenbasis dieser Studie ist ein toskanisches Krebsregister mit Daten aus dem Zeitraum 1985 bis 2005. Es wurden u. a. klein- und großzellige neuroendokrine Karzinome (ICD-O Histologiecode 8040

bis 8045 und 8013) ausgeschlossen [5] (entspricht G3 NET gemäß der aktuellen Einteilung der WHO [6]). Bei 25,7 % der Patientinnen und Patienten wurde eine pulmonale NET beobachtet. Im Umkehrschluss geht der pU davon aus, dass die in der europäischen Studie ermittelte Prävalenz für nicht pulmonale NET 74,3 % der Gesamtprävalenz der NET (pulmonal und nicht pulmonal) entspricht. Auf dieser Basis extrapoliert der pU die Prävalenzangaben aus der oben genannten europäischen Studie und erhält eine Prävalenz von 26,9 pro 100 000 Patientinnen und Patienten mit NET (pulmonal und nicht pulmonal).

Für die Ermittlung der Obergrenze zieht er eine US-amerikanische Studie aus dem Jahr 2017 heran. Datenbasis dieser Studie ist das Surveillance, Epidemiology and End Results Register mit 64 971 NET-Patienten aus den Jahren 1973 bis 2012. In dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten mit hoch-, gering- und undifferenzierten NET berücksichtigt (entspricht G1 bis G3 NET gemäß der aktuellen Einteilung der WHO [6]). Hieraus entnimmt der pU eine Prävalenz von 48 pro 100 000 Patientinnen und Patienten mit NET (pulmonal und nicht pulmonal) [7].

Schritt 2) Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Karzinoid-Syndrom

Im nächsten Schritt bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom in Höhe von 7,7 %, wobei er verfahrenstechnisch wie folgt vorgeht.

Zunächst berücksichtigt der pU nur gemäß der Einteilung der WHO [6] als G1 und G2 klassifizierte NET der Lunge und des Dünndarms unter allen NET-Patienten. Je Anteil für diese Patientengruppen mit entsprechender Lokalisation berechnet er hiernach die Anteile der jeweiligen Patientinnen und Patienten mit Karzinoid-Syndrom. Anschließend werden beide Anteile addiert, sodass man den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Karzinoid-Syndrom erhält.

Im Detail geht er wie folgt vor: Den Anteil in der Patientengruppe mit NET der Lunge ermittelt der pU aus der bereits beschriebenen italienischen Studie [5]. Der Anteil der Patientengruppe mit G1 und G2 NET der Lunge lag bei 25,7 %. Zudem bestimmt der pU davon den Anteil von 5 % der Patientinnen und Patienten, die ein Karzinoid-Syndrom entwickeln, auf Basis der epidemiologischen Angaben in der europäischen Konsensus-Leitlinie „Pulmonary Neuroendocrine (Carcinoid) Tumors“ aus dem Jahr 2015 von Caplin et al. [8].

Anschließend multipliziert er diesen Anteil mit dem in der italienischen Studie ermittelten Anteil der Patientinnen und Patienten mit NET der Lunge (25,7 %) [5]. Somit erhält er den Anteil von 1,3 % der Patientinnen und Patienten mit NET der Lunge, die ein Karzinoid-Syndrom aufweisen.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NET des Dünndarms in Höhe von 23,5 % ermittelt der pU ebenfalls aus der oben genannten italienischen Studie [5]. Der pU geht davon aus, dass sich diese Angaben auf alle Patienten mit G1 bis G3 NET beziehen und rechnet den

Anteil von G3 NET heraus. Hierzu berücksichtigt er eine niederländische Studie von Korse et al. (2013) [9]. Danach lag der Anteil von G1 / G2 NET in Bezug auf alle NET des Dünndarms bei 91 %. Anschließend bestimmt der pU einen Anteil von 30 % der Patientinnen und Patienten mit NET des Dünndarms, die ein Karzinoid-Syndrom aufweisen. Grundlage bilden die Häufigkeitsangaben in der Leitlinie der European Society of Medical Oncology ‚Neuroendocrine Gastro-Entero-pancreatic Tumors‘ aus dem Jahr 2012 [10].

Anschließend multipliziert er die 3 Angaben und erhält einen Anteil von 6,4 % der Patientinnen und Patienten mit NET des Dünndarms, die ein Karzinoid-Syndrom aufweisen.

Durch Addition der zuvor ermittelten Anteilswerte (1,3 % und 6,4 %) erhält der pU einen Anteil von 7,7 % der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom bezogen auf die NET der Lunge und des Dünndarms. Abschließend multipliziert er diesen Anteil mit der im Schritt 1 ermittelten Spanne der NET-Prävalenz für Deutschland (26,9 pro 100 000 für die Untergrenze und 48 pro 100 000 für die Obergrenze).

Schritt 3) Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom ohne ausreichende Kontrolle durch eine SSA-Therapie

In einem weiteren Schritt bestimmt der pU eine Spanne für den Anteil der Patientengruppe mit einem Karzinoid-Syndrom, die durch eine SSA-Therapie nicht ausreichend kontrolliert sind in Höhe von 20 % bis 40 %.

Hierzu entnimmt er der NANETS-Leitlinie [11] und dem Literaturreview von Massironi et al. (2016) [12], dass etwa 20 % bis 40 % der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom weitere Maßnahmen zur Symptomkontrolle benötigen. Anschließend multipliziert er diese Anteilswerte mit der ermittelten Prävalenz aus Schritt 2 und erhält für die Untergrenze eine Prävalenz von 0,41 pro 100 000 und für die Obergrenze eine Prävalenz von 1,48 pro 100 000 Patientinnen und Patienten.

Auf Basis der Ergebnisse der Bevölkerungsforschung des Statistischen Bundesamtes auf Grundlage des Zensus 2011 zum Jahr 2016 ermittelt der pU die Anzahl der Zielpopulation mit 337 bis 1216 Patientinnen und Patienten [13]. Abschließend errechnet der pU den Anteil der GKV-Versicherten in der Zielpopulation auf Basis der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit für die Jahresmitte 2016 [14] und des Statistischen Bundesamtes zum Jahr 2016 [13].

Es ergibt sich hieraus eine Spanne von 290 bis 1047 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Umsetzung bleibt jedoch die Abgrenzung der Zielpopulation unklar, sodass die vom pU berechnete Anzahl der

Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation als unsicher einzuschätzen ist. Dies wird nachfolgend erläutert.

Die vom pU verwendeten Referenzen [4,5,7,11,12] beziehen sich auf Daten, die teilweise aus den 1970er-Jahren stammen, sodass diese in ihrer Aktualität eingeschränkt sind. Zudem beziehen sich die Daten nicht auf Deutschland, sodass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist.

Des Weiteren weist der pU selbst daraufhin, dass die Einteilung der NET (hoch- und geringdifferenziert bzw. G1 bis G3 NET) und die Terminologie (z. B. Karzinoid, Karzinoid-Syndrom) in den letzten Jahren mehrmals geändert wurde. Zudem wird die derzeit aktuelle Klassifikation der WHO [6] in der Literatur nicht immer einheitlich verwendet. So bleibt auch die vom pU umgesetzte Abgrenzung der Population (z. B. in Bezug auf die Klassifikation G1, G2 und G3 NET) in den erläuterten Berechnungsschritten unklar.

Im Folgenden wird zu weiteren Kritikpunkten Stellung genommen:

Zu Schritt 1): Der pU versucht in diesem Schritt die Prävalenz der NET bezogen auf alle Lokalisationen (pulmonal und nicht pulmonal) sowie Differenzierungen (G1 bis G3 NET) zu bestimmen. Hierfür verwendet er eine europäische Studie mit Angaben zur Prävalenz nicht pulmonaler NET [4] sowie eine italienische Studie mit Angaben zum Anteil der Patientengruppe mit pulmonaler NET [5] und ermittelt auf Basis dieser Angaben die Gesamtprävalenz der NET (pulmonale NET und nicht pulmonale NET). Zum einen ist die Übertragung der Angaben der italienischen Studie [5] auf Grundlage der Daten von 455 Fällen auf die europäische Studie [4] basierend auf den Daten von 20 994 Fällen fraglich. Zum anderen werden in der europäischen Studie Patientinnen und Patienten mit G1 bis G3 NET berücksichtigt. Für die italienische Studie ist dagegen davon auszugehen, dass nur G1 und G2 NET berücksichtigt wurden, da klein- und großzellige Karzinome (entspricht G3 NET gemäß der aktuellen Einteilung der WHO) ausgeschlossen wurden. Dies führt zu weiteren Unsicherheit bezüglich der Extrapolation der Prävalenz.

Zu Schritt 2): In diesem Schritt grenzt der pU die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit G1 und G2 NET der Lunge und des Dünndarms ein. Für die Berechnung des Anteils der Patientengruppe mit NET des Dünndarms geht der pU davon aus, dass in der bereits beschriebenen italienischen Studie [5] Patientinnen und Patienten mit G1 bis G3 NET berücksichtigt wurden und rechnet den Anteil von G3 NET-Fällen heraus. Dies ist nicht nachvollziehbar, da davon auszugehen ist, dass in dieser Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit G1 und G2 NET berücksichtigt wurden. Auch zieht er für die Bestimmung des Anteils der NET der Lunge die gleiche Studie heran, ohne den Anteil der G3 NET-Fälle herauszurechnen. Weiterhin nimmt der pU an, dass die Fälle mit NET der Lunge und des Dünndarms den größten Anteil der NET-Fälle darstellen, sodass er den Anteil der NET-Fälle mit anderen Lokalisationen vernachlässigt. In den Studien sind jedoch neben der NET der Lunge und des Dünndarms auch die Fälle mit NET des Mastdarms sehr häufig repräsentiert

[5,7]. Der pU verwendet ferner nur die Studien mit den höchsten Anteilen des pulmonalen NET am Karzinoid-Syndrom mit 5 %. Er berücksichtigt nicht, dass der Anteil in anderen Studien auch geringer war (2 % bis 5 %) [8].

Zu Schritt 3): Der pU berücksichtigt nicht den Anteil der Betroffenen, die unter dem speziellen Symptom der Diarrhö leiden. Der Anteil von 20 % bis 40 % bezieht sich lediglich auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine Behandlung mit einer SSA-Therapie nicht ausreichend ist [11,12]. Diese fehlende Eingrenzung auf das Symptom der Diarrhö kann tendenziell zu einer Überschätzung führen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erwartet, dass es sowohl bei der Prävalenz als auch bei der Inzidenz keine bedeutsamen Änderungen in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre geben wird.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Telotristatethyl wird gemäß der Fachinformation in Kombination mit einer SSA-Therapie bei Erwachsenen angewendet, die unter unzureichender Kontrolle einer SSA-Therapie sind [3]. Der pU gibt nur die Kosten für die Therapie mit Telotristatethyl an. Die Kosten der SSA-Therapie werden vom pU nicht berechnet. Er geht davon aus, dass sich für die GKV keine zusätzlichen Kosten ergeben, da alle Patientinnen und Patienten mit Karzinoid-Syndrom nach dem derzeitigen Therapiestandard in der Erstlinie mit SSA behandelt werden und diese Behandlung auch nach Initiierung der Therapie mit Telotristatethyl weiterführen. Dementsprechend werden in dieser Dossierbewertung nur die Kosten der Therapie mit Telotristatethyl bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Gemäß der Fachinformation wird Telotristatethyl 3-mal täglich eingenommen. In der Fachinformation von Telotristatethyl wird empfohlen den Nutzen der Fortsetzung der Therapie neu zu bewerten, wenn innerhalb von 12 Behandlungswochen kein klinisches Ansprechen erreicht wird [3]. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für 1 Jahr. Dieses Vorgehen ist plausibel unter Berücksichtigung der Vorgaben in der Dossiervorlage.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind plausibel und entsprechen der Fachinformation [3].

3.2.2 Verbrauch

Gemäß der Fachinformation von Telotristatethyl wird eine Dosis von 250 mg 3-mal täglich empfohlen [3]. Die Angaben des pU zum Verbrauch sind plausibel.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Telotristatethyl geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2017, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation [3] keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Telotristatethyl Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient in Höhe von 27 223,04 € Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Die Jahrestherapiekosten sind plausibel und nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Zahlenangaben zu einem Versorgungsanteil. Er weist unter anderem auf die Kontraindikationen, die möglichen Therapieabbrüche auf Basis der Zulassungsstudien, die alternativen Therapiemaßnahmen je nach Versorgungskontext, die unterschiedlichen Patientenpräferenzen und die Tatsache hin, dass die Versorgung der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ‚regulär im ambulanten Sektor‘ erfolge.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Umsetzung bleibt jedoch die Abgrenzung der Zielpopulation unklar. Beispielsweise schränkt der pU die Zielpopulation nicht auf die Patientengruppe ein, die unter dem speziellen Symptom der Diarrhö leiden. Daher ist die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation als unsicher einzuschätzen.

Die Jahrestherapiekosten entsprechend den Arzneimittelkosten von Telotristatethyl. Diese sind nachvollziehbar und plausibel. Die Kosten der Kombinationstherapie mit einem SSA wurde vom pU nicht berechnet.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Telotristatethyl ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer SSA-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie [3].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Telotristatethyl (in Kombination mit einer SSA-Therapie)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analagon-Therapie	290–1047 ^a	Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Umsetzung bleibt jedoch die Abgrenzung der Zielpopulation unklar. Beispielsweise schränkt der pU die Zielpopulation nicht auf die Patientengruppe ein, die unter dem speziellen Symptom der Diarrhö leiden. Daher ist die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation als unsicher einzuschätzen.
a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSA: Somatostatin-Analagon			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Telotristatethyl (in Kombination mit einer SSA-Therapie)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Karzinoid-Syndrom-bedingter Diarrhö mit unzureichender Kontrolle unter Somatostatin-Analagon-Therapie	27 223,04 ^a (+ Kosten für eine Therapie mit SSA)	Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten von Telotristatethyl. Diese sind nachvollziehbar und plausibel. Die Kosten der Kombinationstherapie mit einem SSA wurden vom pU nicht angegeben.

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechend den Arzneimittelkosten für Telotristatethyl.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSA: Somatostatin-Analagon

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Kühn F, Bucher J, Trepp R, Perren A, Stettler C. Neuroendokrine Neoplasien: am Beispiel des klassischen Dünndarm-Karzinoids. *Schweiz Med Forum* 2012; 12(50): 972-975.
3. Ipsen Pharma. Xermelo 250 mg Filmtabletten. September 2017.
4. Van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer* 2013; 49(11): 2565-2578.
5. Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. *Pathol Oncol Res* 2011; 17(3): 759-763.
6. Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(18): 305-312.
7. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3(10): 1335-1342.
8. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1604-1620.
9. Korse CM, Taal BG, Van Velthuysen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1975-1983.
10. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii124-vii130.
11. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39(6): 753-766.
12. Massironi S, Conte D, Rossi RE. Somatostatin analogues in functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: literature review, clinical recommendations and schedules. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(5): 513-523.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 (31.12.2015)

[online]. [Zugriff: 08.02.2017]. URL:

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und

Faustformeln [online]. 06.2016 [Zugriff: 08.02.2017]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.