



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Teduglutid (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom)

Vom 19. Januar 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	11
6. Anhang	16
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren	20
1. Bewertungsgrundlagen	20
2. Bewertungsentscheidung	20
2.1 Nutzenbewertung	20
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	20
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	20
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
2.1.4 Therapiekosten	20
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	22
4. Ablauf der mündlichen Anhörung	26
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	27
6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	27
7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	28
7.1 Stellungnahme: Shire Deutschland GmbH	28

7.2	Stellungnahme: Prof. Dr. med. habil. Jan Däbritz	62
7.3	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	66
7.4	Stellungnahme: Dr. med. Andreas Busch.....	74
7.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	87
D.	Anlagen.....	92
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	92

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-Verkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 29. Juni 2016 hat Teduglutid (Revestive®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Revestive ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. Juli 2016, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Teduglutid mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Teduglutid zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G16-10) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Teduglutid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Teduglutid (Revestive®) gemäß Fachinformation

Revestive ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.²

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die zum 29.06.2016 zugelassene Patientengruppe der Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Teduglutid bei Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren wie folgt bewertet:

Nicht quantifizierbar.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens die Daten der Studie TED-C13-003 vor. Es handelt sich um die von der EMA im Zulassungsverfahren für diese Patientengruppe herangezogene Studie. Dabei beruhte die Zulassung nicht auf einem separaten Wirksamkeitsnachweis für Kinder und Jugendliche, vielmehr wurde auf Basis der Studie die Vergleichbarkeit der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit mit den an erwachsenen Patienten beobachteten Ergebnissen angenommen.³

Die Studie wurde prospektiv, offen und vergleichend an 17 Zentren in den USA und im Vereinigten Königreich durchgeführt. Es wurden 42 Patienten im Alter von einem bis unter 18 Jahren mit Kurzdarmsyndrom aufgrund Resektion (mindestens 12 Monate vor dem Screening) eingeschlossen, die zuvor für mindestens drei Monate stabil mit einer parenteralen Ernährung eingestellt waren. Die Gruppenzuteilung (Teduglutid n=37; Standardbehandlung n=5) erfolgte nicht-randomisiert auf Basis der Entscheidung der Patienten bzw. der Sorgeberechtigten. Für den vorliegenden Beschluss wird innerhalb der Teduglutid-Gruppe nur die Untergruppe (n=15) betrachtet, in der die Patienten die gemäß Zulassung empfohlene Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag erhielten. Die Kontrollgruppe erhielt eine Standardbehandlung mit parenteraler Ernährung. Die Studiendauer umfasste 12 Wochen der Behandlung zzgl. 2 Wochen Screening vor Baseline und 4 Wochen Follow-Up nach der Behandlungsphase.

Sowohl im Studienbericht als auch im Zulassungsverfahren wurden lediglich deskriptive Auswertungen vorgenommen. Die Vergleichbarkeit der Gruppen ist durch die stark unterschiedliche Altersverteilung unzureichend gegeben. In der Kontrollgruppe waren keine Patienten über einem Alter von drei Jahren, in der Teduglutid-Gruppe dagegen acht von 15 Patienten über drei Jahre enthalten. Nur ein Patient der Teduglutid-Gruppe war älter als 13 Jahre. Weitere Variablen (Ätiologie, Stoma, Restdarmlänge) waren zwar prozentual ähnlich verteilt, insgesamt ist aber der Vergleich der Baseline-Charakteristika aufgrund der kleinen Fallzahl problematisch.

Die Aussagekraft der Studie ist durch diese Limitationen insgesamt deutlich eingeschränkt.

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf. Daher kann hinsichtlich der Mortalität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Morbidität

Die Erfassung der Endpunkte der Volumenreduktion von parenteraler Ernährung erfolgte durch Auswertungen der vom Prüfarzt verschriebenen Volumina sowie auf Tagebuchdaten der Patienten. Im Tagebuch wurde das für die Erfassung des Endpunktes relevante Volumen und ggf. zusätzliche orale oder enterale Ernährung vom Patienten oder den Angehörigen dokumentiert.

Einer der Endpunkte der Studie war die Volumenreduktion von parenteraler Ernährung. In der Responderanalyse wurde Ansprechen, definiert als 10% bzw. 20% Reduktion des Volumens der wöchentlichen parenteralen Ernährung in Woche 12 im Vergleich zur Baseline, nur in der Teduglutid-Gruppe erreicht, und zwar von 8 Patienten bei Auswertung der vom Prüfarzt

³ EMA/531666/2016. CHMP extension of indication variation assessment report (26.05.2016).

verschriebenen Volumina. Die Auswertung der Tagebuchdaten ergab 10 (10%ige Reduktion der parenteralen Ernährung) bzw. 7 (20%ige Reduktion) Responder. Die relative und absolute Volumenänderung pro Woche war in der Teduglutid-Gruppe jeweils ausgeprägter: Es ergab sich eine Verringerung um im Median 25,4 % bzw. 1,3 Liter unter Teduglutid gegenüber 0 % unter Placebo bei Auswertung der vom Prüfarzt verschriebenen Volumina. Die Auswertung der Tagebuchdaten ergab eine Verringerung um 29,3 % bzw. 2,0 Liter pro Woche unter Teduglutid gegenüber einer Steigerung von 9,1 % bzw. 0,5 Liter pro Woche unter Placebo.

Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden. Eine Reduktion des Volumens der parenteralen Ernährung, ohne ein völliges Absetzen zu erreichen, bedeutet für die Patienten zwar unmittelbar ein Gewinn an Zeit und damit eventuell ein Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde jedoch nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.

Des Weiteren wurde der Anteil der Patienten erfasst, die ihre parenterale Ernährung nach 12 Wochen um 1, 2 bzw. 3 Tage pro Woche reduzieren konnten. Basierend auf den vom Arzt verschriebenen Volumina konnten dies 4 Patienten in der Teduglutid-, jedoch keine Patienten in der Kontrollgruppe erreichen. Laut Tagebuchdaten ergab sich eine Verkürzung von im Median 3 Stunden pro Tag unter Teduglutid vs. 0 Stunden pro Tag unter Kontrolle.

Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung:

Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die dauerhaft auf parenterale Ernährung angewiesen sind, brauchen einen zentralvenösen Zugang. Ein solcher Zugang kann zu einer Reihe von schwerwiegenden Komplikationen führen (z.B. Bakteriämie, Septikämie, Thrombosen, Embolien). Ein völliges Absetzen der parenteralen Ernährung und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen. Das komplette Absetzen der parenteralen Ernährung wurde in der Teduglutid-Gruppe von 3 Patienten basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina, nicht aber in der Kontrollgruppe erreicht. Basierend auf den Tagebuchdaten und den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina erreichte ein Patient von 15 in der Teduglutidgruppe ein komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung, demgegenüber kein Patient in der Kontrollgruppe.

Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorliegenden Daten zur Morbidität aufgrund der beschriebenen methodischen Limitationen der Studie nicht möglich.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht als separater Endpunkt erhoben. Es lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der Lebensqualität treffen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei jeweils allen Patienten der beiden Studienarme auf. Mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) wurde bei 53 % der Patienten in der Interventions- und 60 % in der Kontrollgruppe berichtet. In keinem Fall wurde die Therapie aufgrund von UE abgebrochen. Die Betrachtung einzelner UE ist aufgrund der geringen Studiengröße und unzureichender Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen für die Herleitung des Ausmaßes eines Zusatznutzens nicht angemessen. Insgesamt kann hinsichtlich der Nebenwirkungen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden.

Gesamtbetrachtung

Zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Teduglutid ableiten.

Aufgrund der deutlichen methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Teduglutid in der Gruppe der Patienten von einem bis unter 18 Jahren auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des

therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Berechnung des IQWiG.⁴ Laut Publikation Websky et al.⁵ liegt die Gesamtzahl von Patienten mit Kurzdarmsyndrom bei 2.808 (95%-Konfidenzintervall 1.750; 3.865). Bei einem Anteil von GKV-Versicherten im Alter von einem bis 17 Jahren von 13,2 % an der Gesamtbevölkerung, und abzüglich eines Anteils von 1 % von Patienten mit maligner Grunderkrankung, ergeben sich bei Berücksichtigung des Konfidenzintervalls ca. 230 bis 500 Patienten. Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Revestive® (Wirkstoff: Teduglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Dezember 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002345/WC500132926.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Teduglutid soll nur durch in der Therapie von Patienten ab dem Alter von einem Jahr mit Kurzdarmsyndrom erfahrene Ärzte erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung ist bei allen Kindern der Stuhl auf okkultes Blut zu untersuchen. Jährliche Kontrollen sind angezeigt, solange die Kinder Teduglutid erhalten.

Vor Einleitung der Teduglutid-Behandlung sollten Kinder im Alter von zwölf Jahren und älter einer Koloskopie/Sigmoidoskopie unterzogen werden (sofern innerhalb des vorangegangenen Jahres keine solche Untersuchung durchgeführt wurde). Kinder unter zwölf Jahren sollten ebenfalls einer Darmspiegelung unterzogen werden, wenn unerklärliche Blutbeimengungen im Stuhl festgestellt wurden. Nach einjähriger Behandlung wird für alle Kinder eine Koloskopie empfohlen, und bei fortgesetzter Behandlung empfiehlt sich mindestens alle fünf Jahre eine Kontrollkoloskopie.

⁴ Dossierbewertung des IQWiG (G16-10).

⁵ von Websky MW et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland. Chirurg 2013; 85: 433–439.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Teduglutid	1x täglich, subkutane Injektion	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Für das durchschnittliche Körpergewicht bei Kindern ab 1 Jahr werden 11,6 kg, bei Jugendlichen im Alter von 17 Jahren 67,1 kg angenommen.⁶ Der Dosisbereich beträgt entsprechend 0,58 bis 3,36 mg/Tag. Es ergibt sich ein Verbrauch von 365 Durchstechflaschen zu je 5 mg pro Jahr unabhängig vom Alter der Patienten. Nicht verwendete Lösung ist gemäß Fachinformation zu verwerfen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Durchstechflaschen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflaschen)
Teduglutid	5 mg	28 x 5 mg	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Teduglutid (Revestive® Pulver und Lösungsmittel)	21.036,94 €	19.837,02 € [1,77 € ⁷ ; 1.198,15 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2017

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2013, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de.

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Art der Leistung	Kosten pro Einheit ⁹	Anzahl pro Patient pro Jahr
Koloskopie, Sigmoidoskopie		
Zusatzpauschale Koloskopie beim Säugling, Kleinkind Kind oder Jugendlichen GOP 04514 ¹⁰	185,96 €	Vor Beginn der Behandlung (bei Kindern im Alter von 12 Jahren und älter) sowie nach einjähriger Behandlung (bei allen Kindern) später in mindestens 5-jährigen Abständen.
Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie und/oder Sigmoidoskopie beim Säugling, Kleinkind, Kind oder Jugendlichen GOP 04518 ¹⁰	113,72 €	
Zusätzliche Leistung(en) im Zusammenhang mit den Gebührenordnungspositionen 04514 oder 04518 GOP 04520	27,59 €	
Histologische Untersuchung von Polypen GOP 19310	8,74 €	
Untersuchung auf Blut im Stuhl		
Untersuchung auf Blut im Stuhl in 3 Proben GOP 32040	1,45 €	Vor Beginn der Behandlung und jährliche Kontrollen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 25. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Teduglutid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

⁹ Gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM). Orientierungswert für das Jahr 2017: 10,5300 Cent.

¹⁰ Entweder Gebührenordnungsposition (GOP) 04514 oder GOP 04518.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Januar 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	29. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Dezember 2016 4. Januar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Zusammenfassende Dokumentation

5. Beschluss

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 10.01.2017 B2), wie folgt zu ändern:

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Teduglutid in dem Anwendungsgebiet „Teduglutid (Revestive®) ist angezeigt 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“ gemäß dem Beschluss vom 19. Februar 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Teduglutid

Beschluss vom: 19. Januar 2017

In Kraft getreten am: 19. Januar 2017

BAnz AT 03.03.2017 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Juni 2016):

Revestive® ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.¹¹

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Teduglutid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹²

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Teduglutid N=15	Kontrollgruppe Placebo N=5
Mortalität		
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)		
Morbidität		
pE Volumenreduktion $\geq 10\%$, n (%) ^{a)}	8 (53,3)	0 (0)
pE Volumenreduktion $\geq 10\%$, n (%) ^{b)}	10 (66,7)	0 (0)
pE Volumenreduktion $\geq 20\%$, n (%) ^{a)}	8 (53,3)	0 (0)
pE Volumenreduktion $\geq 20\%$, n (%) ^{b)}	7 (46,7)	0 (0)

¹¹ Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die zum 29.06.2016 zugelassene Patientengruppe der Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren.

¹² Daten der Studie TED C13-003 aus der Nutzenbewertung des G-BA. Es liegen nur deskriptive Auswertungen vor.

pE Volumenänderung/Woche (%), Median (min; max) ^{a)}	-25,4 (-100; 7,9)	0 (-5,1; 23,8)
pE Volumenänderung/Woche (%), Median (min; max) ^{b)}	-29,3 (-100; 5,1)	9,1 (-0,7; 20,8)
pE Volumenänderung Liter/Woche, Median (min; max) ^{a)}	-1,3 (-11,0; 1,0)	0 (-0,3; 1,4)
pE Volumenänderung Liter/Woche, Median (min; max) ^{b)}	-2,0 (-12,9; 0,7)	0,5 (0; 1,4)
Vollständiges Absetzen der pE, n (%) ^{a)}	3 (20)	0 (0)
Vollständiges Absetzen der pE, n (%) ^{c)}	1 (6,7)	0 (0)
pE Reduktion Tage/Woche, n (%) ^{a)}		
- Mindestens 1 Tag/Woche	4 (26,7)	0 (0)
- Mindestens 2 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
- Mindestens 3 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
pE Reduktion Tage/Woche, n (%) ^{b)}		
- Mindestens 1 Tag/Woche	4 (26,7)	0 (0)
- Mindestens 2 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
- Mindestens 3 Tage/Woche	3 (20,0)	0 (0)
pE Reduktion Stunden/Tag (%), Median (min; max) ^{b)}	-26,7 (-100,0; 4,8)	0,0 (-12,5; 5,3)
pE Reduktion Stunden/Tag, Median (min; max) ^{b)}	-3,0 (-12,0; 0,8)	0,0 (-2,0; 0,6)
Lebensqualität		
Es wurden keine Daten erhoben.		
Nebenwirkungen		
UE, n (%)	15 (100)	5 (100)
SUE, n (%)	8 (53)	3 (60)
Therapieabbruch wegen UE, n (%)	0 (0)	0 (0)
Häufigste UE (≥2 Patienten), SOC		
Herzerkrankungen	2 (13,3)	1 (20)
Augenerkrankungen	3 (20)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (66,7)	1 (20)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (80)	3 (60)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (66,7)	4 (80)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (26,7)	0

Untersuchungen	6 (40)	2 (40)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (40)	1 (20)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (13,3)	0
Erkrankungen des Nervensystems	3 (20)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (40)	1 (20)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (33,3)	2 (40)
<p>a) Basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina. b) Basierend auf den Tagebuchdaten des Patienten. c) Basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina und den Tagebuchdaten des Patienten.</p> <p>pE: parenterale Ernährung; SOC: Systemorganklassen nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities); SUE schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren

Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Revestive® (Wirkstoff: Teduglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Dezember 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002345/WC500132926.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Teduglutid soll nur durch in der Therapie von Patienten ab dem Alter von einem Jahr mit Kurzdarmsyndrom erfahrene Ärzte erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung ist bei allen Kindern der Stuhl auf okkultes Blut zu untersuchen. Jährliche Kontrollen sind angezeigt, solange die Kinder Teduglutid erhalten.

Vor Einleitung der Teduglutid-Behandlung sollten Kinder im Alter von zwölf Jahren und älter einer Koloskopie/Sigmoidoskopie unterzogen werden (sofern innerhalb des vorangegangenen Jahres keine solche Untersuchung durchgeführt wurde). Kinder unter zwölf Jahren sollten ebenfalls einer Darmspiegelung unterzogen werden, wenn unerklärliche Blutbeimengungen im Stuhl festgestellt wurden. Nach einjähriger Behandlung wird für alle Kinder eine Koloskopie empfohlen, und bei fortgesetzter Behandlung empfiehlt sich mindestens alle fünf Jahre eine Kontrollkoloskopie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Teduglutid	258.589,72 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Koloskopie, Untersuchung auf Blut im Stuhl

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.01.2017)

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Zusammenfassende Dokumentation

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Teduglutid (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BANz AT 10.01.2017 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Teduglutid in dem Anwendungsgebiet „Teduglutid (Revestive®) ist angezeigt 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“ gemäß dem Beschluss vom 19. Februar 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Teduglutid

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Juni 2016):

Revestive® ist indiziert zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von einem Jahr mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.¹

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Teduglutid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Teduglutid N = 15	Kontrollgruppe Placebo N = 5
Mortalität		
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)		
Morbidität		
pE Volumenreduktion ≥ 10 %, n (%) ^a	8 (53,3)	0 (0)
pE Volumenreduktion ≥ 10 %, n (%) ^b	10 (66,7)	0 (0)
pE Volumenreduktion ≥ 20 %, n (%) ^a	8 (53,3)	0 (0)
pE Volumenreduktion ≥ 20 %, n (%) ^b	7 (46,7)	0 (0)

¹ Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die zum 29. Juni 2016 zugelassene Patientengruppe der Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren.

² Daten der Studie TED C13-003 aus der Nutzenbewertung des G-BA. Es liegen nur deskriptive Auswertungen vor.



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Teduglutid N = 15	Kontrollgruppe Placebo N = 5
pE Volumenänderung/Woche (%), Median (min; max) ^a	-25,4 (-100; 7,9)	0 (-5,1; 23,8)
pE Volumenänderung/Woche (%), Median (min; max) ^b	-29,3 (-100; 5,1)	9,1 (-0,7; 20,8)
pE Volumenänderung Liter/Woche, Median (min; max) ^a	-1,3 (-11,0; 1,0)	0 (-0,3; 1,4)
pE Volumenänderung Liter/Woche, Median (min; max) ^b	-2,0 (-12,9; 0,7)	0,5 (0; 1,4)
Vollständiges Absetzen der pE, n (%) ^a	3 (20)	0 (0)
Vollständiges Absetzen der pE, n (%) ^c	1 (6,7)	0 (0)
pE Reduktion Tage/Woche, n (%) ^a		
– Mindestens 1 Tag/Woche	4 (26,7)	0 (0)
– Mindestens 2 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
– Mindestens 3 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
pE Reduktion Tage/Woche, n (%) ^b		
– Mindestens 1 Tag/Woche	4 (26,7)	0 (0)
– Mindestens 2 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
– Mindestens 3 Tage/Woche	3 (20,0)	0 (0)
pE Reduktion Stunden/Tag (%), Median (min; max) ^b	-26,7 (-100,0; 4,8)	0,0 (-12,5; 5,3)
pE Reduktion Stunden/Tag, Median (min; max) ^b	-3,0 (-12,0; 0,8)	0,0 (-2,0; 0,6)
Lebensqualität		
Es wurden keine Daten erhoben.		
Nebenwirkungen		
UE, n (%)	15 (100)	5 (100)
SUE, n (%)	8 (53)	3 (60)
Therapieabbruch wegen UE, n (%)	0 (0)	0 (0)
Häufigste UE (≥ 2 Patienten), SOC		
Herzerkrankungen	2 (13,3)	1 (20)
Augenerkrankungen	3 (20)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (66,7)	1 (20)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (80)	3 (60)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (66,7)	4 (80)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (26,7)	0
Untersuchungen	6 (40)	2 (40)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (40)	1 (20)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (13,3)	0
Erkrankungen des Nervensystems	3 (20)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (40)	1 (20)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (33,3)	2 (40)

a Basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina.

b Basierend auf den Tagebuchdaten des Patienten.

c Basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina und den Tagebuchdaten des Patienten.

pE: parenterale Ernährung; SOC: Systemorganklassen nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities); SUE schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren

Zielpopulation: ca. 230 bis 500 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Revestive® (Wirkstoff: Teduglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Dezember 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002345/WC500132926.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Teduglutid soll nur durch in der Therapie von Patienten ab dem Alter von einem Jahr mit Kurzdarmsyndrom erfahrene Ärzte erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung ist bei allen Kindern der Stuhl auf okkultes Blut zu untersuchen. Jährliche Kontrollen sind angezeigt, solange die Kinder Teduglutid erhalten.

Vor Einleitung der Teduglutid-Behandlung sollten Kinder im Alter von zwölf Jahren und älter einer Koloskopie/Sigmoidoskopie unterzogen werden (sofern innerhalb des vorangegangenen Jahres keine solche Untersuchung durchgeführt wurde). Kinder unter zwölf Jahren sollten ebenfalls einer Darmspiegelung unterzogen werden, wenn unerklärliche Blutbeimengungen im Stuhl festgestellt wurden. Nach einjähriger Behandlung wird für alle Kinder eine Koloskopie empfohlen, und bei fortgesetzter Behandlung empfiehlt sich mindestens alle fünf Jahre eine Kontrollkoloskopie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Teduglutid	258 589,72 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Koloskopie, Untersuchung auf Blut im Stuhl

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. Januar 2017)

II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Teduglutid (neues Anwendungsgebiet) zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Juli 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Teduglutid (neues Anwendungsgebiet) eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. November 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Teduglutid (neues Anwendungsgebiet - für Patienten ab dem Alter von 1 Jahr)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teduglutid (neues Anwendungsgebiet - für Patienten ab dem Alter von 1 Jahr)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Teduglutid
- **Handelsname:** Revestive®
- **Therapeutisches Gebiet:** Malabsorptionssyndrom (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Shire Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2016
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-254)

- [Modul 1 \(136,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1633/2016-07-25_Modul1_Teduglutid.pdf)

- [Modul 2 \(186,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1634/2016-07-25_Modul2_Teduglutid.pdf)
- [Modul 3 \(657,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1635/2016-07-25_Modul3B_Teduglutid.pdf)
- [Modul 4 \(1,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1636/2016-07-25_Modul4B_Teduglutid.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(284,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1637/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Teduglutid-nAWG_D-254.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(104,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1638/2016-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Teduglutid-nAWG_D-254.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2016
- Mündliche Anhörung: 05.12.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2016 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) **an**.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2016** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Teduglutid%20-%202016-08-01-D-254>) mit
Betreffzeile *Stellungnahme - Teduglutid - 2016-08-01-D-254*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei
uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach
Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu
verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist
obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.
Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird
berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu
übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der
zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht
werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.12.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte
melden Sie sich bis zum 28.11.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist
versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten
(Termin: Ende Januar 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.09.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/133/>)

4. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.12.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Teduglutid (neues Anwendungsgebiet)**

Stand: 23.11.2016

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Shire Deutschland GmbH	22.11.2016
Prof. Dr. Däbritz, Universität Rostock	08.11.2016
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	18.11.2016
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Dr. Busch	21.11.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.11.2016

6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Shire Deutschland GmbH						
Hipp,, Hr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Piehl,Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rosin,Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hilf, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Müller, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Dr. Busch						
Busch, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Levin, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

7.1 Stellungnahme: Shire Deutschland GmbH

Datum	21. November 2016
Stellungnahme zu	Teduglutid/Revestive®
Stellungnahme von	Shire Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Shire Deutschland GmbH (Shire) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 01.11.2016 veröffentlichten Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Teduglutid (neues Anwendungsgebiet) (Handelsname Revestive®) Stellung.</p> <p>Teduglutid wurde in der Dosierung 0,05 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS) zugelassen, deren intestinale Adaption nach einem chirurgischen Eingriff abgeschlossen ist und die sich in einer stabilen Phase befinden. Teduglutid ist seit dem 1. September 2014 auf dem deutschen Markt verfügbar. Der G-BA beschloss am 19. Februar 2015 gemäß 5. Kapitel § 12 Abs. 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO), dass Teduglutid einen geringen Zusatznutzen habe. (1)</p> <p>Im Juli 2015 wurde bei der EMA eine Erweiterung der Population auf Patienten mit KDS ab einem Alter von einem Jahr beantragt und die Zulassung für die pädiatrische Verwendung von Teduglutid am 29. Juni 2016 erteilt. (2)</p>	<p>Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf die zum 29.06.2016 zugelassene Patientengruppe der Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren.</p>
<p>Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	
<p><u>Patientenrelevanz der Reduktion der parenteralen Ernährung</u></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung von Teduglutid für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit KDS wird ein anderer und restriktiverer Maßstab bei der Bewertung der Patientenrelevanz der untersuchten Endpunkte angelegt als im grundlegenden G-BA-Beschluss zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit KDS mit Teduglutid.</p>	<p>Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden. Eine Reduktion des Volumens der parenteralen Ernährung, ohne ein völliges Absetzen zu erreichen, bedeutet für die Patienten zwar unmittelbar ein Gewinn an Zeit und damit eventuell ein Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde jedoch nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.</p> <p>Ein völliges Absetzen der parenteralen Ernährung und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p>
<p>Grundsätzlich wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht klar zwischen Patientenrelevanz (Eigenschaft eines Endpunkts unabhängig von der Effektstärke) und klinischer Relevanz (Effekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt oberhalb einer Irrelevanzschwelle) differenziert.</p>	<p>Zusammenfassend liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden.</p> <p>Ein völliges Absetzen der parenteralen Ernährung und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p>
<p>Beide Aspekte tragen neben einer fehlenden, vergleichenden Beschreibung der Wirksamkeitsergebnisse in der Interventions- und Kontrollgruppe zu einer unklaren Bewertung von Teduglutid mit breitem Interpretationsspielraum bei, die insbesondere die uneingeschränkt konsistente Beleglage für das hohe therapeutische Potenzial von Teduglutid bis hin zur Erreichung des ultimativen Therapieziels, dem</p>	<p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorliegenden Daten zur Morbidität aufgrund von methodischen Limitationen der Studie nicht möglich.</p>

<p>Allgemeine Anmerkung</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>												
<p>vollständigen Absetzen der parenteralen Ernährung (pE), unerwähnt lässt. Abbildung 1 zeigt die wesentlichen in Tabelle 14 der vorliegenden Nutzenbewertung zusammengefassten Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Teduglutid in der Zulassungsstudie TED-C13-003.</p>	<p>Ein völliges Absetzen der parenteralen Ernährung und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p>												
<div data-bbox="197 564 1066 1075" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>TED-C13-003: Erzielte pE-Reduktion</caption> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Kontrolle (%)</th> <th>Teduglutid (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10%-20% Volumen pro Woche</td> <td>0</td> <td>53,3</td> </tr> <tr> <td>1-3 Tage mit pE pro Woche</td> <td>0</td> <td>26,7</td> </tr> <tr> <td>100% (vollst. Absetzen)</td> <td>0</td> <td>20,0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung 1. Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Zulassungsstudie TED-C13-003 basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina. (Quelle: Tabelle 14 der vorliegenden Nutzenbewertung des G-BA)</p>	Kategorie	Kontrolle (%)	Teduglutid (%)	10%-20% Volumen pro Woche	0	53,3	1-3 Tage mit pE pro Woche	0	26,7	100% (vollst. Absetzen)	0	20,0	<p>Ein völliges Absetzen der parenteralen Ernährung und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p>
Kategorie	Kontrolle (%)	Teduglutid (%)											
10%-20% Volumen pro Woche	0	53,3											
1-3 Tage mit pE pro Woche	0	26,7											
100% (vollst. Absetzen)	0	20,0											
<p><u>Stabilitätskriterium bei Indikationsstellung und Prävalenzrate</u></p> <p>Die Nichtberücksichtigung des Stabilitätskriteriums bei der Indikationsstellung von Teduglutid, die alleinige Bezugnahme auf eine mit systematischen Limitationen behaftete Arztbefragung und die Nichtberücksichtigung von Registerdaten aus vergleichbaren europäischen</p>	<p>Die Patientenzahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen</p>												

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ländern führen das IQWiG zu einer mindestens fünffach überschätzten Prävalenzrate der Teduglutid-Zielpopulation .	Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S9, Z18 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 1 der Nutzenbewertung des G-BA werden folgende Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie TED-C13-003 als wesentlich bezeichnet:</p> <p><i>Wesentliche Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Alter ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre</i> • <i>KDS aufgrund Resektion für mindestens 12 Monate vor dem Screening</i> • <i>Notwendigkeit einer pE, die mindestens 30 % des Kalorien-/Flüssigkeits-/Elektrolytbedarfs deckt</i> • <i>Stabile pE für mindestens 3 Monate vor Baseline</i> <p><i>Wesentliche Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Darm-verlängernde Eingriffe in den 3 Monaten vor dem Screening</i> • <i>Klinisch relevante, unbehandelte Obstruktion oder Stenose, Pseudo-Obstruktion, Dismotilitätssyndrom</i> • <i>Instabile Absorption</i> • <i>Frühere Einnahme von Teduglutid</i> 	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ungeplanter Krankenhausaufenthalt im Monat vor dem Screening</i> <p>Teduglutid ist nur für diejenigen Patienten mit KDS zugelassen, bei denen nach einem chirurgischen Eingriff zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet wurde, und die sich in einer stabilen Phase befinden. (3) Damit ist ein die Zielpopulation einschränkendes Stabilitätskriterium mit zwei Facetten formuliert: 1. das intestinale Rehabilitationspotenzial des Patienten muss ausgeschöpft sein, 2. der Patient muss zum Zeitpunkt der Einstellung komplikationsfrei sein.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es bedeutsam, alle Ein- und Ausschlusskriterien vollständig wiederzugeben, die die beiden Facetten des Stabilitätskriteriums operationalisieren. (4)</p> <p>Patienten mit KDS mit einem ausgeschöpften intestinalen Rehabilitationspotenzial sind solche, für die sicher oder nahezu sicher vorhersagbar ist, dass keine andere Behandlungsoption das Ausmaß ihrer pE-Abhängigkeit verringern können. Der (quasi-)deterministische Verlauf ihrer Erkrankung bliebe absehbar verbunden mit den kurz-, mittel- und langfristigen Risiken der pE sowie den unmittelbaren negativen Auswirkungen der pE auf das tägliche Leben der Betroffenen. Die Relevanz der pE-Abhängigkeit wird auch durch einen Vergleich mit der Beschreibung eines dramatischen Effekts in den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG (5) deutlich.</p>	<p>Die Anmerkung zu den Ein- und Ausschlusskriterien wird zur Kenntnis genommen. Die Studie wird in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt, daher ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben den in der Nutzenbewertung des G-BA genannten gibt es noch weitere wichtige Ausschlusskriterien, die KDS-spezifisch die Facette der Komplikationsfreiheit beschreiben und Selektionskriterien für die Teduglutid-Zielpopulation darstellen. (4)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Liste der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien ist zu ergänzen:</p> <p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 1 Jahr bis < 18 Jahre • KDS aufgrund Resektion für mindestens 12 Monate vor dem Screening • Notwendigkeit einer pE, die mindestens 30 % des Kalorien-/Flüssigkeits-/Elektrolytbedarfs deckt • Stabile, d.h. nicht signifikant reduzierbare pE (10 % oder weniger Änderung) für mindestens 3 Monate vor Baseline <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darm-verlängernde Eingriffe in den 3 Monaten vor dem Screening 	<p>Die Anmerkung zu den Ein- und Ausschlusskriterien wird zur Kenntnis genommen. Die Studie wird in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt, daher ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch relevante, unbehandelte Obstruktion oder Stenose, Pseudo-Obstruktion, Dismotilitätssyndrom • Instabile Absorption • Aktiver Morbus Crohn • Frühere Einnahme von Teduglutid • Mehr als drei KDS- oder pE-bedingte Krankenhausaufenthalte innerhalb von drei Monaten vor dem Screening • Ungeplanter Krankenhausaufenthalt aus anderem Grund im Monat vor dem Screening • Signifikant aktive, unkontrollierte, unbehandelte systemische Erkrankungen 	
S15, Z6 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 6 der Nutzenbewertung des G-BA werden zur Patientenrelevanz des Endpunktes „Mindestens 10 % bzw. 20 % Reduktion des Volumens des wöchentlichen pE-Volumens“ folgende Aussagen getroffen:</p> <p><i>Die Volumenreduktion der pE ist ein Surrogatparameter. Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz und der Validität des</i></p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Surrogatendpunktes kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden.</i></p> <p><i>Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht direkt erfasst.</i></p> <p>Es besteht ein Widerspruch zwischen diesen beiden Absätzen. Satz 1 des zweiten Absatzes ist ein Zitat aus den Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss für die Erwachsenen-Indikation von Teduglutid (6). Weder im G-BA-Beschluss selbst (1) noch in den Tragenden Gründen (6) wird die Patientenrelevanz der pE-Reduktion angezweifelt; konsequenterweise ist der Begriff ‚Surrogatparameter‘ in keinem dieser Dokumente zu finden.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum die pE-Reduktion für Erwachsene patientenrelevant ist, für pädiatrische Patienten dagegen nur ein Surrogatparameter ungewisser Patientenrelevanz sein soll. Der Verweis auf die nicht direkt erfasste Lebensqualität in der Studie TED-C13-003 kann keine Erklärung für diese unterschiedliche Bewertung sein, da in der pivotalen Erwachsenen-Studie CL0600-020 die Lebensqualität zwar direkt erfasst wurde, aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe gezeigt werden konnte. (6)</p>	<p>Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden. Eine Reduktion des Volumens der parenteralen Ernährung, ohne ein völliges Absetzen zu erreichen, bedeutet für die Patienten zwar unmittelbar ein Gewinn an Zeit und damit eventuell ein Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde jedoch nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.</p> <p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorliegenden Daten zur Morbidität aufgrund der methodischen Limitationen der Studie nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S7, Z20 ff.	<p>Für erwachsene wie für pädiatrische Patienten mit KDS gleichermaßen gilt der in Modul 4 des Dossiers aufgezeigte Zusammenhang: <i>„Der nach der Adaptationsphase aufgrund einer Darmresektion verbleibende Bedarf an nutritiver Supplementation korrespondiert mit dem Schweregrad der Erkrankung. Am schwersten betroffen sind Patienten, die auf eine totale parenterale Ernährung angewiesen sind, d. h. auf die Verabreichung aller Nährstoffe über den parenteralen Weg ohne signifikante orale oder enterale Zufuhr. Eine langfristige PE kann jedoch ihrerseits zu dauerhaften Veränderungen führen, die mit einer Senkung der Lebensqualität einhergehen. Sie ist auch mit schwerwiegenden Risiken behaftet, die letztendlich zu tödlichen Komplikationen führen können. Es besteht daher Konsens über die zentrale Bedeutung des Therapieziels, den PE-Bedarf von Patienten mit KDS so weit wie möglich zu reduzieren.“</i></p> <p>Der Autor selbst weist in der Einleitung auf einige der Risiken hin:</p> <p><i>Patienten mit KDS, die dauerhaft auf pE angewiesen sind, brauchen einen zentralvenösen Zugang. Ein solcher Zugang kann zu einer Reihe von Komplikationen führen (z. B. Bakteriämie, Septikämie, Thrombosen, Embolien).</i></p> <p>Daneben haben Experten in der Anhörung zum Teduglutid-Erstverfahren für erwachsene Patienten mit KDS negative Auswirkungen der pE auf das tägliche Leben der Betroffenen genannt, die regelmäßig auch bei einer ansonsten komplikationsfreien pE auftreten:</p>	<p>Ein völliges Absetzen der parenteralen Ernährung und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p> <p>Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingeschränkte Teilhabe am sozialen Leben (Klitzing-Wiest), schlechte Schlafqualität (Lamprecht), Durchfall (von Arnim, Lamprecht). (7)</p> <p>Zusammengefasst belegen all diese Befunde die Patientenrelevanz einer jedweden pE-Reduktion, im Sinne eines Zusatznutzens. Für pädiatrische Patienten trifft dies umso mehr zu, da davon ausgegangen werden muss, dass neben dem Alltag des Patienten selbst auch der Alltag mindestens eines Angehörigen von der pE-Abhängigkeit des Patienten betroffen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die beiden o.g. Absätze werden durch folgenden Absatz ersetzt:</p> <p>Die Volumenreduktion der pE ist ein patientenrelevanter Morbiditätsparameter. Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität.</p>	<p>Die Lebensqualität wurde nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.</p> <p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorliegenden Daten zur Morbidität aufgrund der methodischen Limitationen der Studie nicht möglich.</p> <p>Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden.</p> <p>Die Lebensqualität wurde nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 6 der Nutzenbewertung des G-BA wird in Bezug auf den Endpunkt „Mindestens 10 % bzw. 20 % Reduktion des Volumens des wöchentlichen pE Volumens“ zur Frage des minimalen klinisch relevanten Unterschieds folgende Aussage getroffen:</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S15 Z13 ff.	<p><i>Es ist unklar, ob die Schwellenwerte von 10 % bzw. 20 % im Sinne eines minimalen klinisch relevanten Unterschieds zu interpretieren sind. Im Rahmen der Studien zur Wirksamkeit von Teduglutid bei erwachsenen Patienten mit KDS wurde eine 20%ige Reduktion als Ansprechen festgelegt. Diese Festlegung beruhte auf einer ad-hoc-Befragung von klinischen Experten und Patientenvertretern. Der in der vorliegenden Studie zusätzlich benutzte Grenzwert von 10 % Reduktion basiert auf dem zeitlichen Verlauf der Reduktion der pE in den Erwachsenen-Studien: da 87 % der erwachsenen Patienten mit einer 20%igen Reduktion nach 24 Wochen Behandlung nach 12 Wochen Behandlung eine 10%ige Reduktion des pE Volumens erreicht hatten, dient diese 10%ige Reduktion nach 12 Wochen nach Einschätzung des pU als Prädiktor einer 20%igen Reduktion nach 24 Wochen.</i></p> <p>Die Darstellung der Herleitung des Schwellenwertes für die erwachsenen Patienten ist zumindest unvollständig. Tatsächlich bestätigte die EMA auch aufgrund einer Befragung von klinischen Experten und Patientenvertretern die klinische Relevanz des Erreichen einer pE-Volumenreduktion um 20 % in der doppelt so langen Zulassungsstudie bei erwachsenen Patienten mit KDS ((8), S. 81). Entscheidend für die Wahl dieses Schwellenwertes war der Gedanke, dass sich für Patienten mit einem hohen pE-Bedarf eine Reduktion des pE-Volumens um 20 % in einen infusionsfreien Tag pro Woche übersetzt: „... a 20% reduction in PN/I.V. fluid can be considered clinically relevant,</p>	<p>Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden.</p> <p>Es wurde der Anteil der Patienten erfasst, die ihre parenterale Ernährung nach 12 Wochen um 1, 2 bzw. 3 Tage pro Woche reduzieren konnten. Basierend auf den vom Arzt verschriebenen Volumina</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>since for most patients having a base-line requirement of 7-8 L of PN/I.V. fluid per week given on 5 to 7 days a week, a 20% reduction would allow the patient to reduce his/her number of days receiving PN/I.V. infusions by one day.“</i> (9), S. 10)</p> <p>Weiterhin kann der Zusatz „nach Einschätzung des pU“ fälschlicherweise dahingehend missverstanden werden, dass die EMA diese Einschätzung nicht teilt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der zitierte Absatz wird durch folgenden ersetzt:</p> <p>Die Schwellenwerte von 10 % bzw. 20 % sind im Sinne eines minimalen klinisch relevanten Unterschieds zu interpretieren. Im Rahmen der Studien zur Wirksamkeit von Teduglutid bei erwachsenen Patienten mit KDS wurde eine 20 %ige Reduktion als Ansprechen festgelegt. Diese Festlegung beruhte auf dem Gedanken, dass sich für Patienten mit einem hohen pE-Bedarf eine Reduktion des pE-Volumens um 20 % in einen infusionsfreien Tag pro Woche übersetzt. Eine ad-hoc-Befragung von klinischen Experten und Patientenvertretern bestätigte die klinische Relevanz des Erreichens dieses Endpunktes. (8) Der in der vorliegenden Studie zusätzlich benutzte Grenzwert von 10 % Reduktion basiert auf dem zeitlichen Verlauf der Reduktion der pE in den Erwachsenen-Studien: da 87 % der erwachsenen Patienten mit einer 20 %igen Reduktion nach 24 Wochen Behandlung, nach 12 Wochen Behandlung eine 10 %ige Reduktion des</p>	<p>konnten dies 4 Patienten in der Teduglutid-, jedoch keine Patienten in der Kontrollgruppe erreichen.</p> <p>In Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens wurde das Ansprechen, definiert als 10% bzw. 20% Reduktion des Volumens der wöchentlichen parenteralen Ernährung in Woche 12 im Vergleich zur Baseline, betrachtet.</p> <p>Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten jedoch nicht hergeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pE Volumens erreicht hatten, dient diese 10 %ige Reduktion nach 12 Wochen als Prädiktor einer 20 %igen Reduktion nach 24 Wochen.	
S16, Z18 ff.	<p>Anmerkung: In Tabelle 6 der Nutzenbewertung des G-BA wird zur Patientenrelevanz des Endpunktes „Um 1 bzw. 2 bzw. 3 Tage/Woche verkürzte pE“ folgende Aussage getroffen: <i>Eine Reduktion des zeitlichen Umfangs pE in Tagen, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht direkt erfasst.</i> Der zweite Satz ist in diesem Zusammenhang irrelevant, da er nichts über die Patientenrelevanz des Endpunkts aussagt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Satz „<i>Die Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht direkt erfasst.</i>“ wird gestrichen.</p>	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist patientenrelevant.
	Anmerkung:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S26, Z11 ff.	<p>In der Nutzenbewertung des G-BA wird unter 3.3 Wirksamkeit subsummiert:</p> <p><i>Die vom pU als patientenrelevant eingeschätzten und für die Bewertung berücksichtigten Endpunkte sind Varianten der Veränderung/Reduktion der pE. Sofern kein vollständiges Absetzen der pE erreicht werden kann, handelt es sich bei diesen Endpunkten um Surrogatparameter für die patientenrelevanten Endpunkte Morbidität bzw. Lebensqualität. Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz und der Validität kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden. Allerdings bedeutet eine Reduktion des Umfangs der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, für die Patienten einen Gewinn an Zeit ohne pE und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht erfasst.</i></p> <p><i>Auch die Validität des Grenzwertes von 10 % bzw. 20 % Reduktion im Volumen der pE zur Definition eines Ansprechens ist unklar. Im Rahmen der Studien zur Wirksamkeit von Teduglutid bei erwachsenen Patienten mit KDS wurde eine 20%ige Reduktion als Ansprechen festgelegt. Diese Festlegung beruhte auf einer ad-hoc-Befragung von klinischen Experten und Patientenvertretern. Der in der vorliegenden Studie zusätzlich benutzte Grenzwert von 10 % Reduktion basiert auf dem zeitlichen Verlauf der Reduktion der pE in den Erwachsenen-Studien: da 87 % der erwachsenen Patienten mit einer 20%igen Reduktion nach 24 Wochen Behandlung nach 12 Wochen</i></p>	<p>Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden.</p> <p>Die Lebensqualität wurde nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.</p> <p>In der Responderanalyse wurde Ansprechen, definiert als 10% bzw. 20% Reduktion des Volumens der wöchentlichen parenteralen Ernährung in Woche 12 im Vergleich zur Baseline, nur in der Teduglutid-Gruppe erreicht, und zwar von 8 Patienten bei Auswertung der vom Prüfarzt verschriebenen Volumina. Die Auswertung der Tagebuchdaten ergab 10 (10%ige Reduktion der parenteralen Ernährung) bzw. 7 (20%ige Reduktion) Responder. Die relative und absolute Volumenänderung pro Woche war in der Teduglutid-Gruppe jeweils ausgeprägter: Es ergab sich eine Verringerung um im Median 25,4 % bzw. 1,3 Liter unter Teduglutid gegenüber 0 % unter Placebo bei Auswertung der vom Prüfarzt verschriebenen Volumina. Die</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Behandlung eine 10%ige Reduktion des pE Volumens erreicht hatten, dient diese 10%ige Reduktion nach 12 Wochen nach Einschätzung des pU als Prädiktor einer 20%igen Reduktion nach 24 Wochen. Die EMA sieht in dem 10 % Grenzwert einen akzeptablen Prädiktor für das Ansprechen.</i></p> <p>In den Tragenden Gründen des G-BA vom 19.02.2015 zu Teduglutid zur Therapie erwachsener Patienten mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, heisst es:</p> <p><i>Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten unmittelbar einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität.</i></p> <p>(6)</p> <p>Der G-BA hat die Patientenrelevanz und die klinische Relevanz der Reduktion des Volumens der pE für erwachsene Patienten mit KDS anerkannt und folgende pE-bezogenen Endpunkte als Morbiditäts-Endpunkte in seinem Beschluss vom 19. Februar 2015 berücksichtigt: 20 % Reduktion des pE-Volumens, Verkürzte pE um mindestens einen Tag pro Woche, Absetzen der pE. (1)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die beiden o.g. Absätze werden durch folgende Absätze ersetzt:</p>	<p>Auswertung der Tagebuchdaten ergab eine Verringerung um 29,3 % bzw. 2,0 Liter pro Woche unter Teduglutid gegenüber einer Steigerung von 9,1 % bzw. 0,5 Liter pro Woche unter Placebo.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom pU als patientenrelevant eingeschätzten und für die Bewertung berücksichtigten Endpunkte sind Varianten der Veränderung/Reduktion der pE. Es handelt sich bei diesen Endpunkten um patientenrelevante Morbiditäts-Endpunkte. Eine Reduktion des Umfangs der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Zeit ohne pE und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erfasst.</p> <p>Die Schwellenwerte von 10 % bzw. 20 % sind im Sinne eines minimalen klinisch relevanten Unterschieds zu interpretieren. Im Rahmen der Studien zur Wirksamkeit von Teduglutid bei erwachsenen Patienten mit KDS wurde eine 20 %ige Reduktion als Ansprechen festgelegt. Diese Festlegung beruhte auf dem Gedanken, dass sich für Patienten mit einem hohen pE-Bedarf eine Reduktion des pE-Volumens um 20 % in einen infusionsfreien Tag pro Woche übersetzt. Eine ad-hoc-Befragung von klinischen Experten und Patientenvertretern bestätigte die klinische Relevanz des Erreichens dieses Endpunktes. (8) Der in der vorliegenden Studie zusätzlich benutzte Grenzwert von 10 % Reduktion basiert auf dem zeitlichen Verlauf der Reduktion der pE in den Erwachsenen-Studien: da 87 % der erwachsenen Patienten mit einer 20 %igen Reduktion nach 24 Wochen Behandlung, nach 12 Wochen Behandlung eine 10 %ige Reduktion des pE Volumens erreicht hatten, dient diese 10 %ige Reduktion nach 12</p>	<p>Die Lebensqualität wurde nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.</p> <p>Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens wurde das Ansprechen, definiert als 10% bzw. 20% Reduktion des Volumens der wöchentlichen parenteralen Ernährung in Woche 12 im Vergleich zur Baseline, betrachtet. Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten jedoch nicht hergeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wochen als von der EMA akzeptierter Prädiktor einer 20 %igen Reduktion nach 24 Wochen.	
S25, Z42 bis S26, Z4	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wird zur Verwendung des Peto-OR angemerkt:</p> <p><i>Die Validität dieser Berechnungsmethode ist insbesondere bei nicht-balancierten Gruppengrößen und großen Behandlungseffekten fraglich. Für die vorliegende Bewertung wurden daher nur die deskriptiven Auswertungen berücksichtigt.</i></p> <p>Unabhängig von der Würdigung der Berechnungsmethode ist hier bemerkenswert, dass der Autor an dieser Stelle Teduglutid große Behandlungseffekte bei pädiatrischen Patienten mit KDS zuschreibt. Dieser Bewertung ist zuzustimmen, da Teduglutid bei pädiatrischen ebenso wie bei erwachsenen Patienten mit KDS ohne intestinales Rehabilitationspotential den (quasi-)deterministischen Verlauf der pE-Abhängigkeit umkehren kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	Sowohl im Studienbericht als auch im Zulassungsverfahren wurden lediglich deskriptive Auswertungen vorgenommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S26, Z37 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wird zum Nachweis der Wirksamkeit angemerkt:</p> <p><i>Ein vollständiges Absetzen konnte in der Interventionsgruppe von drei (basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina) bzw. einem (basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina und den Tagebuchdaten) Patienten erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE vollständig absetzen und es zeigten sich auch keine Reduktionen der pE im Zeitverlauf.</i></p> <p>An dieser Stelle sollte auf die Bewertung der EMA hingewiesen werden, die im Absetzen der pE das ultimative Ziel der Behandlung eines Patienten mit KDS sieht („ultimate goal of treatment“, (8)). Dieser große Behandlungseffekt sollte bei der patientengerechten Zusatznutzenbewertung von Teduglutid berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ein vollständiges Absetzen, das nach Maßgabe der EMA ultimative Ziel der Behandlung, konnte in der Interventionsgruppe basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina von drei Patienten erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE vollständig absetzen und es zeigten sich auch keine Reduktionen der pE im Zeitverlauf.</p>	<p>Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die dauerhaft auf parenterale Ernährung angewiesen sind, brauchen einen zentralvenösen Zugang. Ein solcher Zugang kann zu einer Reihe von schwerwiegenden Komplikationen führen (z.B. Bakteriämie, Septikämie, Thrombosen, Embolien). Ein völliges Absetzen der parenteralen Ernährung und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen. Das komplette Absetzen der parenteralen Ernährung wurde in der Teduglutid-Gruppe von 3 Patienten basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina, nicht aber in der Kontrollgruppe erreicht. Basierend auf den Tagebuchdaten und den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina erreichte ein Patient von 15 in der Teduglutidgruppe ein komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung, demgegenüber kein Patient in der Kontrollgruppe.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S27, Z28 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wird unter 3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit folgende Aussage getroffen:</p> <p><i>Die Ergebnisse zeigen in der Interventionsgruppe eine Verkürzung des Volumens der pE und des zeitlichen Umfangs der pE nach 12 Wochen im Vergleich zur Baseline.</i></p> <p>Der zitierte Satz gibt die Studienergebnisse unvollständig wieder. Aus Tabelle 14 geht augenscheinlich hervor, dass Teduglutid auf alle pE-bezogenen Endpunkte einen positiven Effekt hatte, in der Kontrollgruppe jedoch keinerlei positiven Effekte beobachtet werden konnten. Insbesondere wird in der Zusammenfassung nicht darauf hingewiesen, dass sogar das ultimative Ziel der KDS-Behandlung, die pE-Unabhängigkeit, in dieser Studie erreicht werden konnte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der zitierte Satz wird erweitert und ein Nachsatz ergänzt:</p> <p>Die Ergebnisse zeigen in der Interventionsgruppe eine Verkürzung des Volumens der pE und des zeitlichen Umfangs der pE sowie basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina in drei Fällen das vollständige Absetzen der pE nach 12 Wochen im Vergleich zur</p>	<p>Zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Teduglutid ableiten.</p> <p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Grundlage der vorliegenden Daten zur Morbidität aufgrund der methodischen Limitationen der Studie nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Baseline. In der Kontrollgruppe wurde keiner dieser Effekte beobachtet.	
IQWiG S4, Z37 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf eine Publikation von von Websky et al. (10) verwiesen und wie folgt wiedergegeben:</p> <p><i>In dieser Studie werden „alle Patienten die dauerhaft auf (heim-) parenterale Ernährung (auch i.v. Zusatzernährung oder Hydratation) angewiesen sind“ und von dem Kurzdarmsyndrom betroffen sind, berücksichtigt.</i></p> <p>Durch diese Formulierung wird fälschlicherweise suggeriert, dass nur eine Subpopulation der Patienten mit KDS erfasst werden sollte. Tatsächlich jedoch setzten von Websky et al. in ihrer Befragung das KDS mit der o.g. Beschreibung der pE-Abhängigkeit gleich: „„Patienten mit Kurzdarmsyndrom“ werden hier definiert als alle Patienten, die dauerhaft auf parenterale (Heim-)Ernährung –auch Zusatzernährung oder i.v. Hydratation- angewiesen sind.“ (10, 11)</p> <p>Diese sprachliche Unschärfe schließt zumindest nicht aus, dass auch pE-abhängige Patienten mit einem chronischen Darmversagen erfasst wurden, deren Darmversagen nicht auf ein KDS, sondern auf Motilitätsstörungen oder Enteropathien zurückzuführen war. Aktuelle</p>	<p>Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Registerdaten aus den Niederlanden beziffern den Anteil an Nicht-KDS-Patienten unter den von heimparenteraler Ernährung (HPE) abhängigen Patienten mit einem chronischen Darmversagen auf 44,2 % bei den Erwachsenen und 56,8 % bei Kindern. (12) Übernimmt man diese Zahlen für Deutschland und berücksichtigt die Anteile dieser Altersgruppen an der Gesamtbevölkerung, i.e. 13,2 % Kinder und 86,8 % Erwachsene, wäre die bei von Websky angegebene KDS-Prävalenzrate von 34 pro 1 Million Einwohner um $44,2\% \times 0,868 + 56,8\% \times 0,132 = 45,9\%$ zu verringern. Es verbliebe nur noch eine Prävalenzrate von 18,4 pro 1 Million Einwohner.</p> <p>Dass die Autoren überhaupt eine Definition des KDS vorgaben, war dem Umstand geschuldet, dass es in Deutschland zum Zeitpunkt der Befragung im Jahr 2012 keine konsentierete Definition des KDS gab. Erst mit der aktuellen S3-Leitlinie „<i>Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen</i>“ (13) aus dem Jahr 2014 wurde die für den deutschen Versorgungsalltag maßgebliche Definition eingeführt, die eine Abkehr von der alten, rein strukturellen KDS-Definition einer Restdünndarmlänge von 100/150 cm bedeutet: „<i>Der Begriff Kurzdarmsyndrom bezeichnet ein Darmversagen nach ausgedehnter Resektion mit der Unfähigkeit wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms (Obstruktion, Dysmotilität, kongenitale Erkrankung, krankheitsassoziierte verminderte Absorption), die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz mit einer konventionellen Diät aufrechtzuerhalten.</i>“ Als Alternative zu einer konventionellen Diät verbleibt eine künstliche</p>	<p>Die Angabe der Patientenzahlen stellt möglicherweise eine Überschätzung dar.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ernährung, was für Patienten mit KDS in der Regel gleichbedeutend mit parenteraler Ernährung (pE) ist. (14)</p> <p>Damit fehlt der Begriff ‚chronisches Darmversagen‘ in der von von Websky angebotenen Definition, enthalten ist dagegen das Attribut ‚dauerhaft auf pE ... angewiesen‘. (10) Mit dem Ziel, die Prävalenz aller Patienten mit KDS in Deutschland zu ermitteln, sollte insbesondere mit Blick auf die einbezogenen chirurgischen Abteilungen ausgeschlossen werden, dass auch Patienten mitgezählt wurden, die lediglich in einer unmittelbar postoperativen Situation auf parenterale Ernährung angewiesen waren.</p> <p>Teduglutid ist aber nicht für alle Patienten mit KDS zugelassen, sondern nur für diejenigen, die sich nach einem chirurgischen Eingriff nach einer Phase der intestinalen Adaption befinden und in einer stabilen Phase sind. (3) Damit ist ein Stabilitätskriterium mit zwei Facetten formuliert: 1. das intestinale Rehabilitationspotenzial des Patienten muss ausgeschöpft sein, 2. der Patient muss zum Zeitpunkt der Einstellung komplikationsfrei sein (s. Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie). Ziel der Befragung von von Websky war es offensichtlich nicht, die Anzahl der Patienten mit KDS zu ermitteln, die dieses Stabilitätskriterium erfüllen. Dass diese Differenzierung für die Beschreibung der Teduglutid-Zielpopulation unabdingbar ist, macht auch die aktuelle S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen“ (13) deutlich: „Teduglutide (stabiles Analogon des Glucaagon-like Peptid 2)</p>	<p>Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>sollte bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen mit dem Ziel eingesetzt werden, infusionsfreie Tage zu gewinnen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Satz <i>„In dieser Studie werden „alle Patienten die dauerhaft auf (heim-)parenterale Ernährung (auch i.v. Zusatzernährung oder Hydratation) angewiesen sind“ und das Kurzdarmsyndrom haben berücksichtigt.“</i> wird ersetzt durch die Sätze:</p> <p><i>„Patienten mit Kurzdarmsyndrom“</i> wurden in dieser Studie definiert als <i>„alle Patienten, die dauerhaft auf parenterale (Heim-)Ernährung – auch Zusatzernährung oder i.v. Hydratation- angewiesen sind.“</i> Hierbei wurden alle Patienten mit KDS berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Befragung in der Einrichtung betreut wurden oder im Kalenderjahr vor der Befragung in der Einrichtung betreut worden und verstorben waren.</p>	<p>Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.</p>
S5,	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation angemerkt:</p> <p><i>4) Der pU geht davon aus, dass nur Patienten, die dauerhaft auf eine parenterale Ernährung angewiesen sind, für Teduglutid infrage</i></p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Z24 ff. S6, Z9 ff.	<p><i>kommen. Diesen Anteil schätzt er auf ca. 19 % (Spanne 11 % bis 26 %). ...</i></p> <p><i>In Schritt 4) grenzt der pU die Zielpopulation auf die Patienten ein, die von einem Kurzdarmsyndrom betroffen und dauerhaft auf eine parenterale Ernährung angewiesen sind. Jedoch wird dies in der Definition des Kurzdarmsyndroms in der Quelle Websky et al. 2013 bereits berücksichtigt. Daher erübrigt sich dieser Schritt.</i></p> <p>Diese Sätze belegen, dass das IQWiG die Angaben in Modul 3 des Dossiers durchaus nachvollziehbar dahingehend missversteht, dass die Formulierung „dauerhaft auf PE angewiesen“ in diesem Zusammenhang die gleiche Bedeutung hat wie in der KDS-Definition nach von Websky. Der in Modul 3 vorangestellte Satz stellt klar, dass hier das Stabilitätskriterium gemeint ist, welches nicht Bestandteil der KDS-Definition nach von Websky ist: <i>"Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden. Dies sind die dauerhaft auf PE angewiesenen Patienten, deren Anteil bei etwa 19% liegt (untere Grenze: 11%; obere Grenze 26%;)..."</i></p> <p>Auf Nachfrage gab Herr Dr. von Websky die Auskunft, dass in seiner Arztbefragung ca. 700 Patienten von chirurgischen Abteilungen gemeldet wurden, ca. 200 Patienten von pädiatrischen Abteilungen und ca. 400 Patienten von Abteilungen der Inneren Medizin. Gleichzeitig teilte er mit, dass die Gründe für eine chirurgische Betreuung der</p>	<p>Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit KDS zwar nicht hinterfragt wurden, denkbar seien aber Katheterkomplikationen, ein perioperatives Management bei elektiven Eingriffen zur intestinalen Rehabilitation oder Folgezustände nach chirurgischen Eingriffen die ggf. zum intestinalen Versagen geführt haben. (15) Zusammengefasst bedeuten diese Angaben, dass höchstwahrscheinlich mehr als 50 % der von von Websky erfassten Patienten mit KDS nicht zur Teduglutid-Zielpopulation gehören, da sie das Stabilitätskriterium nicht erfüllen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen: [Neuformulierung von S5, Z24 ff.]</p> <p>4) Der pU geht davon aus, dass nur Patienten für Teduglutid infrage kommen, bei denen die Phase der intestinalen Adaptation abgeschlossen ist, und die sich in einer stabilen Phase befinden. Diesen Anteil schätzt er auf ca. 19 % (Spanne 11 % bis 26 %).... ..</p> <p>Die folgenden Absätze auf S6 sind zu streichen:</p> <p><i>In Schritt 4) grenzt der pU die Zielpopulation auf die Patienten ein, die von einem Kurzdarmsyndrom betroffen und dauerhaft auf eine parenterale Ernährung angewiesen sind. Jedoch wird dies in der Definition des Kurzdarmsyndroms in der Quelle Websky et al. 2013 bereits berücksichtigt. Daher erübrigt sich dieser Schritt.</i></p> <p><i>Eine eigene Berechnung kommt zu folgenden Patientenzahlen:</i></p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ausgehend von dem 95 %-KI der Publikation Websky et al. 2013 zur Gesamtanzahl von Patienten mit Kurzdarmsyndrom (1750; 3865) und einem Anteil von GKV-Versicherten im Alter von 1 bis 17 Jahren von 13,2 % an der Gesamtbevölkerung (10 797 384 gesetzlich krankenversicherte Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren von 81 770 900 Einwohnern im Jahr 2015), werden 231 bis 510 Patienten zwischen 1 und 17 Jahren mit einem Kurzdarmsyndrom erwartet. Anschließend wird ein Anteil von 1 % der Patienten mit einer malignen Grunderkrankung abgezogen. Daraus resultieren 229 bis 505 GKV-Patienten in der Zielpopulation.</i></p> <p>Folgende Sätze sind auf S6 zu ergänzen:</p> <p>Die Annahme des pU ist nachvollziehbar und plausibel, dass die bei Websky et al. 2013 beschriebene KDS-Patientenpopulation nicht identisch mit der Teduglutid-Zielpopulation ist. Insbesondere ist die Annahme des pU nachvollziehbar und plausibel, dass pE-abhängige Patienten mit KDS, die von chirurgischen Abteilungen betreut werden, sich nicht in einer stabilen Phase befinden, wie sie laut Zulassung für die Anwendung von Teduglutid gefordert wird.</p> <p>Weder von der Quelle Websky et al. 2013 noch den HPE-Registerdaten aus Italien (16) und den Niederlanden (12) lässt sich direkt die Größe der Teduglutid-Zielpopulation in Deutschland ableiten. Vor dem Hintergrund der in der Stellungnahme gegebenen Erläuterungen erscheinen die vom pU gemachten Annahmen zur Unter- und</p>	<p>Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Obergrenze als nachvollziehbar und, mit der Einschränkung einer potentiell deutlichen Überschätzung, plausibel.</p> <p>Folgende Neuformulierung ist auf S7, Z20 ff., für das Kapitel 3.3 <i>Konsequenzen für die Bewertung</i> vorzunehmen:</p> <p>Der pU geht von 12 bis 94 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus. Vor dem Hintergrund der in der Stellungnahme gegebenen Erläuterungen erscheinen die vom pU gemachten Annahmen zur Unter- und Obergrenze als nachvollziehbar und, mit der Einschränkung einer potentiell deutlichen Überschätzung, plausibel.</p>	<p>Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Berechnung des IQWiG (Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten. Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar.</p>
S5, Z37 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation angemerkt:</p> <p><i>Vergleicht man die beiden Quellen zur Bestimmung der Prävalenz des Kurzdarmsyndroms in Schritt 1), ist die zweite Quelle möglicherweise zuverlässiger, obwohl sie letztlich auf eine Arztbefragung beruht und die tatsächliche Patientenzahl aus Sicht der Autoren selbst durch eine Doppelerfassung methodisch überschätzt werden könnte. Der G-BA stützte sich dagegen weitgehend auf Angaben aus der Sekundärliteratur; die Primärquelle wird nicht genannt, sodass die Angaben nicht überprüft werden können. ...</i></p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es trifft zu, dass der G-BA in den „Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“ keine Referenz für die darin genannten Prävalenzraten angegeben hat. (17) Nachdem Herr Prof. Dr. Lamprecht in der mündlichen Anhörung zu Teduglutid vom 12. Januar 2015 auf eine Publikation von Pironi verwiesen hatte (7), bestätigte er auf Nachfrage, dass die G-BA-Angaben auf die Publikation Pironi et al. (16) zurückzuführen sind. Dieser Zusammenhang wurde im Modul 3 auf S. 26 des Dossiers für Teduglutid zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom aufgezeigt:</p> <p><i>Die vom G-BA in den „Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“ genannten Prävalenzzahlen beruhen auf epidemiologischen Daten zur HPE [i.e. Heimparenterale Ernährung, d. Autoren] von Erwachsenen in Italien, die wegen eines chronischen Darmversagens benigner Ätiologie HPE-abhängig waren (Pironi et al 2007).</i></p> <p>Es ist nicht nachzuvollziehen, warum das IQWiG diese im Vergleich zu einer Arztbefragung robusten Registerdaten aus Italien nicht kommentiert, während es dezidiert auf eine niederländische Publikation verweist, die ebenfalls Registerdaten zur HPE zugrunde liegen:</p>	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S6, Z5 ff.	<p><i>Nach einer niederländischen Registererhebung scheint die Prävalenz unter Kindern geringer zu sein als unter Erwachsenen (9,56 pro Million für Kinder; 12,24 pro Million für Erwachsene).</i></p> <p>Wie aus Tabelle 2 der Publikation von Neelis et al. ersichtlich, haben nur insgesamt 43,2 % der erfassten Kinder mit chronischem Darmversagen ein KDS (KDS alleine: 37,8 %; KDS in Kombination mit Motilitätsstörungen oder Enteropathie: 5,4 %). (12) Hieraus resultiert eine Prävalenz von 4,13 pro Million für Kinder. Bei einem relevanten Anteil von 55,8 % ergibt sich für Erwachsene eine Prävalenz von 6,83 pro Million. Damit ist in den Niederlanden die Prävalenz von HPE-abhängigen Kindern mit einem KDS 39,5 % niedriger als bei betroffenen Erwachsenen. Übernimmt man diese Zahlen für Deutschland und berücksichtigt einen Anteil von 86,8 % Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung, wäre die wie oben angegeben korrigierte KDS-Prävalenzrate von 18,4 pro 1 Million Einwohner noch einmal um $39,5\% \times 0,868 = 34,3\%$ zu verringern. Es verbliebe noch eine KDS-Prävalenzrate von 12,1 pro 1 Million Kinder.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Der Absatz „Vergleicht man die beiden Quellen zur Bestimmung der Prävalenz des Kurzdarmsyndroms in Schritt 1), ist die zweite Quelle möglicherweise zuverlässiger, obwohl sie letztlich auf eine Arztbefragung beruht und die tatsächliche Patientenzahl aus Sicht der Autoren</i></p>	<p>Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Berechnung des IQWiG (Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten. Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>selbst durch eine Doppelerfassung methodisch überschätzt werden könnte. Der G-BA stützte sich dagegen weitgehend auf Angaben aus der Sekundärliteratur; die Primärquelle wird nicht genannt, sodass die Angaben nicht überprüft werden können.“</i> wird ersetzt durch folgenden Absatz:</p> <p>Vergleicht man die beiden Quellen zur Bestimmung der Prävalenz des Kurzdarmsyndroms in Schritt 1), beruht die zweite Quelle auf einer Arztbefragung, bei der die tatsächliche Patientenzahl aus Sicht der Autoren selbst durch eine Doppelerfassung sowie eine potenziell missverständliche KDS-Definition methodisch überschätzt werden könnte. Der G-BA stützte sich dagegen auf Registerdaten zur heimparenteralen Ernährung (HPE) von Erwachsenen in Italien, die wegen eines chronischen Darmversagens benigner Ätiologie HPE-abhängig waren. Neuere HPE-Registerdaten aus den Niederlanden lieferten Prävalenzraten in der gleichen Größenordnung.</p>	<p>Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Berechnung des IQWiG (Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten. Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar.</p>

Literaturverzeichnis

1. Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Teduglutid 19. Februar 2015. [Zugriff am 18.11.2016]. Online verfügbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3118/2015-02-19_AM-RL-XII_Teduglutid_2014-09-01-D-130_TrG.pdf
2. European Commission (2016): Adoption of commission implementing decision amending the marketing authorisation granted by DecisionC(2012)6147(final) for “Revestive - teduglutide”, an orphan medicinal product for human use. 29 June 2016.
3. Shire. Fachinformation Revestive® 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 2016.
4. Shire Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Shire Deutschland GmbH Teduglutid (Revestive®). Modul 4B Zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit Kurzdarmsyndrom: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 25.07.2016. [Zugriff am 18.11.2016]. Online verfügbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1636/2016-07-25_Modul4B_Teduglutid.pdf
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015. [Zugriff am 18.11.2016]. Online verfügbar unter: URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teduglutid 2015 Feb 19. [Zugriff am 18.11.2016]. Online verfügbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3118/2015-02-19_AM-RL-XII_Teduglutid_2014-09-01-D-130_TrG.pdf
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Teduglutid 12. Januar 2015.
8. European Medicines Agency. Assessment report Revestive (teduglutide). Procedure No.: EMEA/H/C/002345 2012. [Zugriff am 18.11.2016]. Online verfügbar unter: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002345/WC500132928.pdf
9. NPS Pharmaceuticals, Inc: Responses to Day 180 List of Outstanding Issues. Version 1.0. 2012
10. Websky M, Liermann U, Buchholz B, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland: Der Chirurg. Chirurg 2013; 85(5):433–9.
11. Websky M, Liermann U, Buchholz B, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland: Antwortformular zur Publikation. Chirurg 2013; (85):433–9.
12. Neelis EG, Roskott AM, Dijkstra G, Wanten GJ, Serlie MJ, Tabbers MM et al. Presentation of a nationwide multicenter registry of intestinal failure and intestinal transplantation. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2016; 35(1):225–9.
13. Lamprecht G, Pape U, Witte M, Pascher A. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) –Chronisches Darmversagen: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. Aktuel Ernährungsmed 2014; 39(02):e57–e71.

14. Bischoff S, Arends J, Dörje F, Engeser P, Hanke G, Köchling K et al. Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(05):e101–e154.
15. Websky M. Zusatzinformation zur Publikation Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland; 2015.
16. Pironi L, Candusso M, Biondo A, Bosco A, Castaldi P, Contaldo F et al. Prevalence of home artificial nutrition in Italy in 2005: a survey by the Italian Society for Parenteral and Enteral Nutrition (SINPE). *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2007; 26(1):123–32.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“ Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom; 2009. [Zugriff am 18.11.2016]. Online verfügbar unter: URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm_TrG.pdf.

7.2 Stellungnahme: Prof. Dr. med. habil. Jan Däbritz

Datum	08. November 2016
Stellungnahme zu	Teduglutid / Revestive
Stellungnahme von	Shire

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jan Däbritz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die errechnete Zahl an GVK-Patienten in der Zielpopulation erscheint mit 229 bis 505 deutlich zu hoch. Bei der in die Pädiatrie zu erwartenden Patientenklientel handelt es sich um ein hochselektives Klientel mit deutlich geringeren Fallzahlen. Außerdem wurden in der zur Berechnung herangezogenen Studie (Websky et al.) auch instabile Patienten eingeschlossen und zudem Doppelerfassungen nicht ausgeschlossen.	Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Berechnung des IQWiG (Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten. Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.
Es gibt zum Teil deutliche Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen, unter anderem mit der Wahrscheinlichkeit einer entwicklungsbedingten Spontanheilung.	Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens die Daten der Studie TED-C13-003 vor. Es handelt sich um die von der EMA im Zulassungsverfahren für diese Patientengruppe herangezogene Studie. Dabei beruhte die Zulassung nicht auf einem separaten Wirksamkeitsnachweis für Kinder und Jugendliche, vielmehr wurde auf Basis der Studie die Vergleichbarkeit der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit mit den an erwachsenen Patienten beobachteten Ergebnissen angenommen.
Für Kinder und Jugendliche ergibt sich auf Grund von Wachstums- und Entwicklungsprozessen im Vergleich zu Erwachsenen ein altersspezifischer therapeutischer Bedarf, der nicht unterschätzt werden darf. Eine Steigerung der Lebensqualität (QoL) durch Unabhängigkeit von einer parenteralen Ernährung selbst für nur wenige Stunden am Tag ermöglicht Kindern/Jugendlichen eine deutliche bessere Langzeit-/Entwicklungsperspektive.	Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden. Eine Reduktion des Volumens der parenteralen Ernährung, ohne ein völliges Absetzen zu erreichen, bedeutet für die Patienten zwar unmittelbar ein Gewinn an Zeit und

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jan Däbritz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	damit eventuell ein Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde jedoch nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

7.3 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	18.11.2016
Stellungnahme zu	Teduglutid / Revestive®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der vorliegenden Dossierbewertung handelt es sich um die Bewertung im Hinblick auf eine Ausweitung des Anwendungsgebiets für den Wirkstoff Teduglutid auf Patienten ab einem Alter von einem Jahr.</p> <p>Es handelt sich demnach um eine pädiatrische Indikationserweiterung. Die der Bewertung zugrunde liegende Evidenz ist vor dem Hintergrund der besonderen arzneimittelrechtlichen Anforderungen an die Durchführung von klinischen Studien mit Minderjährigen zu bewerten, hier insbesondere § 41 Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG).</p> <p>Für die Beurteilung der vorliegenden Evidenz ist insbesondere § 41 Abs. 2 Ziffer 2 Buchstabe b Arzneimittelgesetz (AMG) zu berücksichtigen: „<i>Die Forschung [an Minderjährigen] muss für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder mittels Forschungsmethoden gewonnen wurden, <u>unbedingt erforderlich</u> sein.</i>“ (Unterstreichung eigene Hervorhebung)</p>	<p>Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die zum 29.06.2016 zugelassene Patientengruppe der Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren.</p>
<p><u>Quantifizierung des Zusatznutzens möglich</u></p> <p>Rein vorsorglich möchte der BPI darauf hinweisen, dass eine ggf. gegenüber einer Evidenzsituation bei Erwachsenen mit größeren Unsicherheiten behaftete Studiensituation bei Minderjährigen, die sich durch ein erhöhtes Verzerrungspotenzial äußern kann, weil bspw. eine Verblindung oder Randomisierung nicht durchgeführt wurde, nicht allein dazu führen darf, dass ein Zusatznutzen seitens des G-BA als nicht quantifizierbar eingestuft wird.</p>	<p>Zusammenfassend lässt sich anhand der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Nebenwirkungsdaten keine Quantifizierung des Zusatznutzens von Teduglutid ableiten.</p> <p>Aufgrund der deutlichen methodischen Limitationen der Studie sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Teduglutid in der Gruppe</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Situation einer ggf. unsicheren Datenlage ist bei der Untersuchung von Arzneimitteln bei Kindern aus ethischen Gründen, die sich u. a. aus den o. g. arzneimittelrechtlichen Restriktionen zur Durchführung von klinischen Studien bei Minderjährigen ergeben, in der Regel unvermeidlich. Um auch für Kinder zu einer Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu kommen, ist es daher unerlässlich, einen adäquaten und eigenständigen Bewertungsmaßstab anzulegen, der sich vom üblichen Bewertungsmaßstab, der für die Bewertung adulter Indikationen angewendet wird, insofern unterscheiden muss, als nicht etwas als Standard verlangt werden kann, was mit Blick auf die arzneimittelrechtlichen Restriktionen zur Durchführung von klinischen Studien bei Minderjährigen nicht erhoben werden kann.</p> <p>Der BPI geht zwar davon aus, dass dem G-BA dieser Zusammenhang in der Folge der Bewertungen von Hemangiol als erstem PUMA-Arzneimittel und pädiatrischen Anwendungsgebietserweiterungen bei anderen AMNOG-Wirkstoffen bekannt ist, möchte aber dennoch klarstellen, dass das AMNOG auch für die Beurteilung der Evidenzlage im Hinblick auf die Anwendung bei Minderjährigen eine Quantifizierung eines Zusatznutzens im Regelfall möglich machen muss.</p>	<p>der Patienten von einem bis unter 18 Jahren auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
<p><u>pE als patientenrelevanter Parameter</u></p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Dossier des Herstellers wurde die Reduzierung des Volumens der parenteralen Ernährung (pE) anhand verschiedener Endpunkte untersucht. Diese Endpunkte umfassten Reduzierungen des Volumens um vorgegebene Prozentsätze und gingen bis zur vollständigen abgesetzten pE.</p> <p>Während die Patientenrelevanz eines vollständigen Absetzens der pE in der vorliegenden Dossierbewertung auf Seite 17 als gegeben angesehen wird, da keine Infusionen mit den damit verbundenen Komplikationen mehr erforderlich sind, wird in den abgestuften Endpunkten, die eine Reduzierung des Volumens der pE in einer unterschiedlichen Größenordnung untersuchen, in der Dossierbewertung bspw. auf Seite 15 davon ausgegangen, dass es sich um Surrogatparameter handele, bei denen eine eindeutige Patientenrelevanz nicht hergeleitet werden könne.</p> <p>Wie bereits dargelegt handelt es sich bei den Endpunkten insgesamt um solche, die die Reduktion des Volumens der pE untersuchen. Dass nur eine vollständige Reduktion der pE patientenrelevant sein soll, eine teilweise Volumenreduktion hingegen absolut nicht, sondern vielmehr den Charakter eines Surrogats habe, ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Es ist unstrittig, dass der Effekt bei der Möglichkeit eines vollständigen Verzichts auf die pE am größten ist und teilweise Reduzierungen der pE in der Folge auch angepasste Effekte haben, es ist aber nicht nachvollziehbar, dass für Reduzierungen der pE unterhalb von 100 Prozent plötzlich gar keine Patientenrelevanz mehr gegeben ist.</p>	<p>Ein völliges Absetzen der parenteralen Ernährung und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p> <p>Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz der Volumenreduktion parenteraler Ernährung kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden. Eine Reduktion des Volumens der parenteralen Ernährung, ohne ein völliges Absetzen zu erreichen, bedeutet für die Patienten zwar unmittelbar ein Gewinn an Zeit und damit eventuell ein Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde jedoch nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA führt in diesem Zusammenhang bei allen betroffenen Endpunkten wie bspw. auf Seite 15 aus: <i>„Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität.“</i></p> <p>Bei den hier untersuchten Patienten handelt es sich um Kinder, die ihren Alltag so normal wie möglich verbringen möchten, die zur Schule gehen und in der Freizeit spielen oder Hobbies nachgehen möchten.</p> <p>Dass ein Gewinn an Zeit für diese Kinder nicht „eventuell“, sondern sicher einen Gewinn an Lebensqualität bedeutet, sollte unstrittig sein.</p> <p>Der BPI hält vor diesem Hintergrund die vollständige Berücksichtigung aller Endpunkte, die die Reduktion des Volumens der pE betreffen, als patientenrelevant für erforderlich.</p>	<p>Die Lebensqualität wurde nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben.</p>
<p><u>Extrapolation von Erwachsenen auf Kinder zulässig und aussagekräftig</u></p> <p>Die Möglichkeit einer klinischen Studie zur eigenständigen Untersuchung der Wirksamkeit einer Intervention bei Minderjährigen ist aus ethischen Gründen an der Barriere des § 41 Abs. 2 Ziffer 2 Buchstabe b AMG zu messen.</p> <p>Im vorliegenden Fall war keine Situation gegeben, in der eine solche Studie „unbedingt erforderlich“ gewesen wäre. Die</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens die Daten der Studie TED-C13-003 vor. Es handelt sich um die von der EMA im Zulassungsverfahren für diese Patientengruppe herangezogene Studie. Dabei beruhte die Zulassung nicht auf einem separaten Wirksamkeitsnachweis für Kinder und Jugendliche, vielmehr wurde auf</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergründe dazu sind auf der Seite 27 der Dossierbewertung zunächst theoretisch anhand der Vorgaben der ICH Leitlinie 11 und im Weiteren auch am konkreten Fall dargelegt.</p> <p>Entscheidend sind die folgende Sätze: <i>„Nach Einschätzung der EMA sind die klinischen Charakteristika der Erkrankung und die Notwendigkeit, die unzureichende Nährstoffaufnahme mittels pE zu kompensieren sowohl bei Erwachsenen als auch bei Minderjährigen gegeben. Die wesentlichen Einschlusskriterien – Patienten mit KDS aufgrund Resektion, Notwendigkeit von pE und stabile pE vor Studienbeginn – sind vergleichbar in der pädiatrischen Studie und den Studien mit erwachsenen Patienten. Die in der pädiatrischen Population beobachteten Veränderungen im Umfang der pE in der Interventionsgruppe sind ebenfalls mit den Effekten aus den Studien mit erwachsenen Patienten vergleichbar. Die EMA kommt daher zu dem Schluss, dass die Ergebnisse von TED C13-003 trotz der beschriebenen Limitationen im Kontext der vorliegenden Studien mit erwachsenen Patienten eine klinische Wirksamkeit von Teduglutid zeigen.“</i></p> <p>Die seitens der EMA gut begründete Extrapolation der Ergebnisse der Untersuchungen auf Kinder ist vor dem dargestellten Hintergrund auch im sozialrechtlichen Kontext der Bewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA zu berücksichtigen.</p> <p>Hierbei ist ergänzend zu berücksichtigen, dass aufgrund der Erfahrungen mit Vorverfahren beim G-BA eine diesbzgl. gesetzliche Klarstellung in einem neuen § 5 Absatz 5a der Arzneimittel-</p>	<p>Basis der Studie die Vergleichbarkeit der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit mit den an erwachsenen Patienten beobachteten Ergebnissen angenommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertungsverordnung im Rahmen des Kabinettsentwurfs zum GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes vorgesehen ist.	
<p><u>Berechnung der Prävalenz der Erkrankung</u></p> <p>Der vorliegenden Dossierbewertung ist hinsichtlich der Berechnung der Patientenzahlen zu entnehmen, dass das IQWiG der Berechnung des Herstellers nicht folgt, sondern eine eigenständige Berechnungsgrundlage wählt, deren Aussagekraft und damit Relevanz aus Sicht des BPI nicht als größer einzuschätzen ist als diejenige, die der pU zur Grundlage seiner Berechnung gemacht hat.</p> <p>Die Berechnung einer Prävalenz bei seltenen Erkrankungen ist naturgemäß schwierig.</p> <p>Es wäre wünschenswert, dass sich aus dem Stellungnahmeverfahren noch eine Klärung der Prävalenzberechnung ergibt. Sollte dies nicht gelingen, wäre der G-BA aufgefordert, der Unsicherheit ggf. Rechnung zu tragen, in dem er einen geeigneten Maximalwert oder eine Maximalspanne definiert, die eine Unterschreitung allerdings explizit offen lässt.</p>	<p>Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Berechnung des IQWiG. Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

7.4 Stellungnahme: Dr. med. Andreas Busch

Datum	19.11.2016
Stellungnahme zu	Teduglutid (Anwendung Pädiatrie)
Stellungnahme von	Dr. med. Andreas Busch Oberarzt Pädiatrische Gastroenterologie & Hepatologie Intestinale Rehabilitation und Transplantation Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Berechnung der Patienten-Fallzahlen, die für eine Therapie mit Teduglutid in Frage kommen (Alter 1-17 Jahre).</p> <p>Belastbare Daten zur Häufigkeit des Kurzdarmsyndroms (KDS) bei Kindern in Deutschland gibt es nicht. Einzige Publikation hierzu ist die Arbeit von Herrn von Websky et al. [1], die unter anderen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmens (pU) und in der Dossierbewertung vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Berechnung berücksichtigt wurde.</p> <p>Das pU (Shire) und das IQWiG kommen zu vermeintlich unterschiedlichen Fallzahlberechnungen.</p> <p>Das IQWiG interpretiert die Fallzahlen des pU in seiner Bewertung als unterschätzt.</p> <p>Mit der hier vorliegenden eigenen Stellungnahme soll auf einen bisher nicht berücksichtigten Aspekt der Websky-Publikation sowie auf Fallzahl-Schätzungen auf Basis der eigenen praktischen klinischen Tätigkeit im Bereich pädiatrisches Kurzdarmsyndrom in Deutschland hingewiesen werden.</p> <p>Die in der Websky-Studie berechnete Häufigkeit des Kurzdarmsyndroms von 34 Patienten/1 Million Einwohner wird von Klinikern mit Erfahrung im Bereich Kurzdarmsyndrom v.a. im Vergleich mit</p>	<p>Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Berechnung des IQWiG. Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anderen europäischen Studien (z.B. Neelis et al. [2]) als überschätzt angesehen, was bereits in der Publikation selbst diskutiert wird (z.B. Wahrscheinlichkeit von Doppelnennungen). Siehe hierzu auch die Diskussion im Wortprotokoll der G-BA-Sitzung vom 12.1.2015 (Zusatzbewertung des Teduglutid für Erwachsene) [3]. In der Websky-Publikation (Ärztebefragung) wird nach einer speziellen Stichprobenmethode, die 1341 KDS-Patienten erfasst, auf eine Gesamtzahl von 2808 Kurzdarmpatienten in Deutschland geschlossen, wobei keine eigentliche Differenzierung der Patienten zwischen Erwachsenen und Kindern vorgenommen wird, nur zwischen Erwachsenen- und Kinderklinik.</p> <p>In der G-BA-Sitzung vom 12.1.2015 wird jedoch auf eine Nachfrage durch Herrn Dr. Hipp bei Herrn von Websky hingewiesen, die ergab, dass von den ca. 1300 primär erfassten Patienten 700 chirurgische, 400 internistische Patienten und 200 Kinder waren (Seite 17, [3]).</p> <p>Wird diese konkretere Angabe nach der Methode der Studie auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet so ergibt sich eine Prävalenz von ca. 440 KDS-Kinder insgesamt in Deutschland.</p> <p>Da die meisten KDS-Kinder von der parenteralen Ernährung (PE) entwöhnt werden können, also eine enterale Autonomie (ausreichende eigene Darmfunktion) erreichen, gilt es den Anteil derer zu bestimmen, die abhängig von der PE bleiben, bzw. keine enterale Autonomie erreichen. Denn diese sind dann potentielle Kandidaten für eine Therapie mit Teduglutid.</p>	<p>Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Berechnung des IQWiG. Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es gilt also vom Gesamtkollektiv der Kurzdarmpatienten die Patienten abzuziehen, die entwöhnt werden können.</p> <p>Zur Häufigkeit der Entwöhnung von der PE bei KDS-Kindern (dem sogenannten Weaning), gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben, wie im Dossier der pU hingewiesen wird.</p> <p>Das pU extrapoliert schlussendlich einen Prozentsatz von 19% (Modul 3b, Seite 24, 1. Absatz). Dieser Prozentsatz von ca. 20% wird unterstützt von der eigenen klinischen Erfahrung am Pädiatrischen Zentrum für Chronisches Darmversagen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen. Und ebenfalls unterstützt durch die Studie von Merras-Salmio et al. [4].</p> <p>Würde man nun die Daten von Herrn von Websky et al. mit 440 KDS Kindern in Deutschland zugrunde legen und mit einem Anteil von 19% (PE-abhängige Kinder) kalkulieren, so ergäben sich hieraus 83 KDS-Kinder als potentielle Therapie-Kandidaten. Rechnet man auf diese Anzahl noch den GKV-Versichertenanteil von 86,5% (siehe Dossier, Modul 3b, Seite 26), so wären dies 72 GKV-Patienten.</p> <p>Damit läge die Anzahl potentieller GKV-Kandidaten (Kinder 1-17 Jahre) für eine Teduglutid-Therapie im Bereich dessen, was das pU im Dossier kalkuliert hat (12 - 94 pädiatrische GKV-Patienten, Modul 3b, Seite 25).</p> <p>Neben der reinen Kalkulation "möglicher Therapie-Kandidaten" ist wichtig zu verstehen, dass wiederum nur ein gewisser Teil derer, die</p>	<p>Die Angabe der Patientenzahlen (Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten) folgt der Berechnung des IQWiG. Diese Zahlen stellen möglicherweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht von der PE entwöhnt werden können, auch tatsächlich für eine Teduglutid-Therapie geeignet sind, z.B. weil die enterale und orale Ernährung und Flüssigkeitszufuhr nicht gesteigert werden kann – was aber zwingend erforderlich wäre, will man die Ernährung und Flüssigkeitszufuhr über die parenterale Ernährung reduzieren.</p> <p>Fazit: Nicht jeder Patient mit einer weiterhin bestehenden Abhängigkeit von einer parenteralen Ernährung ist gleichzeitig auch ein Kandidat für eine Teduglutid-Therapie.</p> <p>Eigene Erfahrungen hinsichtlich Anzahl potentieller Therapie-Patienten</p> <p>An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen besteht das einzige, als solches ausgewiesene Zentrum für 'Chronisches Darmversagen im Kindes- und Jugendalter' in Deutschland mit einem Programm für Intestinale Rehabilitation (interdisziplinäres Programm zur Darmfunktionssteigerung und -Wiederherstellung). Als Zentrum kooperieren wir regelmäßig mit 23 Kinderkliniken in ganz Deutschland, die Kinder mit Kurzdarmsyndrom betreuen. Mit weiteren Kinderkliniken besteht sporadischer Kontakt hinsichtlich einzelner KDS-Kinder. 7 dieser Kliniken betreuen mehr als 5 KDS-Patienten. Auf der Basis der eigenen internen Statistik werden in den 23 Kliniken 93 KDS-Patienten (Stand November 2016) betreut. Da in diesen Kliniken jedoch nicht alle KDS-Kinder angebunden sind und</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bekannt ist, dass einige andere Kliniken phasenweise nur 1-2 KDS-Patienten behandeln, wird von einer Gesamtzahl von ca. 200-250 KDS-Kindern in Deutschland ausgegangen (Arbeitskreis 'Chronisches Darmversagen' der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE), nicht publizierte Daten)</p> <p>Wendet man nun auf diese Zahlen (geschätzt auf Basis der klinischen Versorgungszahlen), den Prozentsatz von 19% nicht entwöhnbare, potentielle Therapiekandidaten an, so könnte von theoretisch 40-50 Kandidaten ausgegangen werden. Nach Berücksichtigung des GKV-Anteiles von 86,5% wären dies dann ca. 35 – 43 Patienten. Und unter Berücksichtigung der Erfahrung, dass nicht alle PE-abhängigen Patienten Teduglutid-Kandidaten sind (Abzug von 10-20%), läge die (geschätzte) Anzahl bei 28 – 35 GKV-Patienten mit KDS.</p> <p>Dieser Einschätzung entgegen steht die Erfahrung unseres Zentrums in Tübingen, die gemacht wurden bei der Suche nach Studienkandidaten für die aktuelle pädiatrische Therapiestudie mit Teduglutid über 6 Monate (TED-C14-006). Hierzu wurden im Rahmen einer bundesweiten Umfrage an Kindergastroenterologen (23 Kliniken, die Patienten mit Kurzdarmpatienten betreuen) zum Patienteneinschluss nur 6 Patienten als potentiell in Frage kommend gemeldet (unabhängig von der Motivation zur Teilnahme, logistischer Durchführbarkeit usw.). Diese Umfrage kann nicht als repräsentativ bzw.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Angabe der Patientenpopulation (Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten) ist wie beschrieben möglicherweise überschätzt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vollständig angesehen werden, da nicht alle zertifizierten Kindergastroenterologen in Deutschland befragt wurden. Dennoch zeigt diese Abfrage, dass die Anzahl von 28 – 35 potentiellen Teduglutid-Patienten wahrscheinlich immer noch überschätzt ist.</p> <p>Fazit:</p> <p>Nach ergänzender Einschätzung der Daten der Websky-Studie liegen die Fallzahlen für potentielle pädiatrische Therapie-Patienten für Teduglutid bei ca. 72 GKV-Patienten (Prävalenz).</p> <p>Auf der Basis klinischer Versorgungsdaten wird die Anzahl potentieller Therapie-Patienten auf 28 – 35 GKV-Patienten geschätzt, wobei diese Anzahl wahrscheinlich eher überschätzt als unterschätzt erscheint.</p> <p>Stellungnahme zur Einschätzung der Fallzahlen durch das IQWiG:</p> <p>Das IQWiG identifiziert eine GKV-Patientenanzahl mit Kurzdarm-Syndrom (Alter 1-17 Jahre) - abgeleitet aus der Websky-Studie - von 229 bis 505 und bezeichnet diese als Zielpopulation (Dossierbewertung unter 3.1.2., Seite -6-). Es wird geschlussfolgert, dass somit das pU in seiner Berechnung die Zielpopulation mit 53 (12-94) GKV-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Angabe der Patientenpopulation (Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten) ist wie beschrieben möglicherweise überschätzt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten unterschätzt (Dossierbewertung unter 4.2, Tabelle 1, Seite -8-).</p> <p>In seiner Berechnung identifiziert das pU insgesamt 108 bis 367 Kurzdarmpatienten (Alter 1-17 Jahre) (Dossier Modul 3B, Seite 25, Punkt 1.). Als 'Zielpopulation' wird allerdings nur der Anteil an Patienten bezeichnet, der für eine Teduglutid-Therapie in Frage kommt, nämlich die Patienten, die nicht von der parenteralen Ernährung zu entwöhnen sind, durchschnittlich 19% der KDS-Patienten (Dossier Modul 3B, Seite 26, Punkt 3.). Diese Konzentration auf die tatsächlichen Therapie-Kandidaten entspricht den klinischen Gegebenheiten (s.o.). Ein Kind, welches die natürliche Darm-Adaptation durchläuft und mit den bestehenden Methoden zur enteralen Autonomie kommt (von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden kann), wird nicht mit Teduglutid behandelt.</p> <p>Das IQWiG nimmt diese entscheidende Beschränkung/Konzentration auf die tatsächlichen potentiellen Therapie-Kandidaten – aus der Gruppe aller KDS-Patienten - nicht vor und bezeichnet die ganze KDS-Gruppe als Zielpopulation.</p> <p>Es liegen hier also unterschiedliche Definitionen der 'Zielpopulation' beim pU und IQWiG vor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Angabe der Patientenpopulation (Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten) ist wie beschrieben möglicherweise überschätzt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Stellungnahme zur Therapiedosierung des Teduglutid bei Kindern</p> <p>In der bisher einzigen pädiatrischen Therapiestudie zu Teduglutid (TED-C13-003), deren Ergebnisse bisher nur in Abstractform publiziert sind [5-7], wurden 3 unterschiedliche Dosierungen getestet, 0.0125 mg/kg/Tag, 0.025 mg/kg/Tag und 0.05 mg/kg/Tag.</p> <p>Dabei zeigten sich die beiden höheren Dosierungen (0.025 und 0.05 mg/kg/Tag) überlegen in Bezug auf die Reduktion der wöchentlichen Reduktion der Flüssigkeitsmenge der parenteralen Ernährung (PE) gegenüber der Kontrollgruppe und der Dosierung 0.0125 mg/kg/Tag. Allerdings war dieser PE-Reduktionseffekt numerisch bei der Dosierung 0.025 mg/kg/Tag ausgeprägter (und das über die ganze Anwendungszeit) als bei der höheren Dosierung von 0.05 mg/kg/Tag. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant. Auch die Gewichtszunahme war in der Dosisgruppe 0.025 mg/kg/Tag</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens die Daten der Studie TED-C13-003 vor. Es handelt sich um die von der EMA im Zulassungsverfahren für diese Patientengruppe herangezogene Studie.</p> <p>Für den vorliegenden Beschluss wird innerhalb der Teduglutid-Gruppe nur die Untergruppe (n=15) betrachtet, in der die Patienten die gemäß Zulassung empfohlene Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag erhielten.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>numerisch höher als in der Gruppe mit 0.05 mg/kg/Tag [5], wiederum statistisch nicht signifikant.</p> <p>In der Gruppe mit der höheren Dosierung (0.05 mg/kg/Tag) konnten 3/15 Patienten von der PE entwöhnt werden (20%), in der niedrigeren Dosis-Gruppe (0.025 mg/kg/Tag) war es 1/14 Patienten (7%) - auch dieser Unterschied tendenziell deutlich aber statistisch nicht signifikant. Dies sicher mit begründet durch die relativ kleinen Fallzahlen.</p> <p>Fazit: Derzeit ist noch nicht abschließend und zuverlässig belegt, ob die höhere Dosierung (0.05 mg/kg/Tag), der niedrigeren Dosierung (0.025 mg/kg/Tag) statistisch signifikant überlegen ist, bzw. ob nicht die niedrigere Dosis ausreichend ist.</p> <p>Im Dossier des pU wird bisher ausschließlich von einer Dosierung mit 0.05 mg/kg/Tag ausgegangen, was u.a. mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA), welche die Dosis 0.05 mg/kg/Tag zunächst einmal festschreibt, und die zugrundeliegenden Vorstudien bei Erwachsenen zusammenhängt.</p> <p>Nach Aussagen des pU ist diese offene Frage auch der Grund, warum in der aktuell anlaufenden längeren Therapiestudie bei Kindern (TED-C14-006) über 6 Monate wieder beide Dosierungen (0.025 mg/kg/Tag und 0.05 mg/kg/Tag) getestet werden. Es wird angestrebt, dass nach angemessener Zeit und nach Vorliegen weiterer</p>	<p>Für den vorliegenden Beschluss wird innerhalb der Teduglutid-Gruppe nur die Untergruppe (n=15) betrachtet, in der die Patienten die gemäß Zulassung empfohlene Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag erhielten.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Andreas Busch, Tübingen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienergebnisse, die Dosisfrage erneut und bewusst reflektiert wird.</p> <p>Da die Dosierungsfrage in Zukunft möglicherweise Konsequenzen auf die Therapiekosten hat, sollte sie im Rahmen des vorliegenden AMNOG-Verfahrens erwähnt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] von Websky MW et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland. Chirurg 2013; 85(5): 433-439.
- [2] Neelis EG et al. Presentation of a nationwide multicenter registry of intestinal failure and intestinal transplantation. Clinical Nutrition 2016; 35:225-229
- [3] Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung, G-BA-Sitzung vom 12.1.2015 (Zusatzbewertung des Teduglutid für Erwachsene)
- [4] Merras-Salmio L et al. Refined multidisciplinary protocol-based approach to short bowel syndrome improves outcomes. JPGN 2015; 61(1):24-29
- [5] Venick RS et al. Nutritional status maintained with teduglutide treatment in children with short bowel syndrome (SBS). Abstract ESPAN Meeting 2015, ESPEN 15-LB2-1057
- [6] Carter BA et al. Successful intestinal adaptation with Teduglutide in children with short bowel syndrome (SBS) Abstract ESPAN Meeting 2015, ESPEN 15-LB2-1055
- [7] Hill S et al. Teduglutide increased plasma Citrullin levels in children with short bowel syndrome (SBS) Abstract ESPAN Meeting 2015, ESPEN 15-LB2-1056

7.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2016
Stellungnahme zu	Teduglutid (Revestive®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2016 die von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet der Orphan Drug Teduglutid (Revestive®) von Shire Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Teduglutid im neuen Anwendungsgebiet ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom im Alter von 1 bis einschließlich 17 Jahren.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der vergleichenden, nicht-randomisierten Studie TED C13-003 durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung stellt der G-BA die Studienergebnisse aufgrund des Studiendesigns und der kleinen Fallzahl lediglich deskriptiv dar.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens die Daten der Studie TED-C13-003 vor. Es handelt sich um die von der EMA im Zulassungsverfahren für diese Patientengruppe herangezogene Studie.</p>
<p>Berücksichtigung der besonderen Anforderungen an die Durchführung von klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten</p> <p>Anzumerken ist, dass die Studie laut Hersteller in Absprache mit der European Medicines Agency (EMA) nicht darauf ausgelegt war einen weiteren Wirksamkeitsnachweis für Teduglutid zu erbringen, sondern eine Extrapolation der Ergebnisse aus den Studien mit</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens die Daten der Studie</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer volljährigen auf eine pädiatrische Population zu ermöglichen. Der Wirksamkeitsnachweis wurde bereits in den Studien bei Erwachsenen erbracht worden. Dies entspricht auch der Feststellung der Zulassungsbehörde: <i>„The applicant could show clinical relevant effects of treatment with Revestive within a combined PK/PD and clinical study in children and adolescents over a 12-week treatment period. Based on the disease characteristics, course of disease, the preclinical and clinical data from the adult population, there is sufficient data to conclude that the data observed in adults can be used to draw conclusions on efficacy in the paediatric population“</i> bzw. <i>„The presented data in paediatric patients shows a comparable clinical activity of the compound to adults, showing a clear dose-response, and producing clinically relevant effects in the dose proposed for marketing. In the context of the adult data clinical efficacy in the applied indication is considered to be demonstrated“</i> (siehe EMA/531666/2016).</p> <p>Die besonderen Anforderungen an die Durchführung von klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten sollten vom G-BA adäquat berücksichtigt werden.</p>	<p>TED-C13-003 vor. Es handelt sich um die von der EMA im Zulassungsverfahren für diese Patientengruppe herangezogene Studie. Dabei beruhte die Zulassung nicht auf einem separaten Wirksamkeitsnachweis für Kinder und Jugendliche, vielmehr wurde auf Basis der Studie die Vergleichbarkeit der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit mit den an erwachsenen Patienten beobachteten Ergebnissen angenommen.</p>
<p>Anzahl der für die Behandlung infrage kommenden Patienten</p> <p>Der Hersteller ging in seinem Dossier eine Spanne von 12 bis 94 bzw. einen Mittelwert von 53 GKV-Versicherten mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren, die für eine Teduglutid-Therapie in Frage kommen, an. Die Einschätzung des IQWiG weicht hiervon deutlich ab: <i>„Die Angaben des pU stellen eine Unterschätzung dar, da vor allem das Kriterium der dauerhaften parenteralen Ernährung doppelt</i></p>	<p>Die Angabe der Patientenzahlen (Zielpopulation: ca. 230 – 500 Patienten) folgt der Berechnung des IQWiG. Diese Zahlen stellen möglich-erweise eine Überschätzung dar, da es fraglich ist, ob</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>berücksichtigt wurde. Auf Basis der Angaben im Dossier wird die GKV-Zielpopulation auf 229 bis 505 Patienten geschätzt.“</i></p> <p>Die Anzahl der für die Behandlung infrage kommenden pädiatrischen Patienten sollte im Stellungnahmeverfahren unter Heranziehung des externen Sachverständs mit einschlägigen Erfahrungen zur Versorgungssituation kritisch überprüft werden.</p>	<p>durch die Operationalisierung der Dauerhaftigkeit von parenteraler Ernährung in der Publikation Websky et al. potenziell Patienten eingeschlossen wurden, die sich noch in der Phase der intestinalen Adaption befinden und daher gemäß Anwendungsgebiet nicht für die Anwendung von Teduglutid in Frage kommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Teduglutid (neues Anwendungsgebiet)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Dezember 2016
von 10.00 Uhr bis 10.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shire Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Hilf
Herr Dr. Hipp
Herr Dr. Piehl
Herr Dr. Rosin

Angemeldeter Teilnehmer von der **Universität Rostock:**

Herr Prof. Dr. Däbritz

Angemeldeter Teilnehmer von der **Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen:**

Herr Dr. Busch

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Müller
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Levin

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Damen, meine Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren nach § 35a SGB V, hier konkret Teduglutid, ein Orphan zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Patienten ab einem Jahr. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. November 2016, die Ihnen allen hinlänglich bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Shire Deutschland, der pharmazeutische Unternehmer, dann Herr Dr. Busch von der Uniklinik in Tübingen, dann Herr Professor Däbritz von der Uniklinik in Rostock, dann der BPI und der vfa.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen; es müssten da sein: Herr Dr. Hilf von Shire – ja, sehe ich, dann Herr Dr. Hipp – auch, dann Herr Dr. Piehl – auch, dann Herr Dr. Rosin – ja, dann Herr Professor Däbritz – nicht da, fehlt, dann Herr Dr. Busch – jawohl, dann für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Levin – ja, und für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Müller – jawohl. Dann fehlt Herr Professor Däbritz; vielleicht kommt er ja noch.

Einige organisatorische Hinweise: Wir führen wie üblich ein Wortprotokoll; deshalb bitte, bevor Sie das Wort ergreifen, jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution bzw. Fachgesellschaft nennen. Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend einige zusammenfassende Bemerkungen zu seiner Stellungnahme abzugeben; dann können wir, sofern Bedarf besteht, einige Fragen stellen. Worüber wir sprechen sollten, ist die Frage, ob bereits die Verkürzung der Dauer der parenteralen Ernährung, ohne dass diese vollständig abgesetzt wird, patientenrelevant ist. Dann sollte diskutiert werden, ob die Ergebnisse der Erwachsenenstudien hier übertragbar sind, also die Berücksichtigung des Evidenztransfers, und dann müssen wir uns mit den Patientenzahlen auseinandersetzen. Das sind so die drei Punkte, die für uns auf der Agenda stehen. Dann würde ich bitten mit dem Eingangsstatement zu beginnen. Wer fängt an? – Herr Dr. Hilf, bitte schön.

Herr Dr. Hilf (Shire): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, zunächst vielen Dank für die Möglichkeit, hier in dem Nutzenbewertungsverfahren zu der Nutzenbewertung von Teduglutid bei pädiatrischen Patienten Stellung zu nehmen. Mein Name ist Christoph Hilf, ich gehöre bei Shire Deutschland GmbH zur Abteilung Value Demonstration and Access, also zu der Abteilung, die sich mit Erstattungsfragen beschäftigt, und ich würde mir gerne mein Eingangsstatement mit meinem Kollegen Ludger Rosin teilen, der hier zu meiner Rechten sitzt. Herr Dr. Ludger Rosin ist der Leiter der medizinischen Abteilung von Shire, rechts neben mir sitzt Herr Dr. Christian Piehl, ebenfalls Experte aus der medizinischen Abteilung von Shire und rechts neben Herrn Piehl sitzt Herr Dr. Wolfgang Hipp von der Firma Saproma, die uns unterstützt. Herr Dr. Hipp hat beide Nutzendossiers zu Teduglutid geschrieben.

Zunächst möchte ich ganz kurz die Dinge ansprechen, die für uns besonders wichtig sind: Das ist zum einen die Patientenrelevanz der Volumenreduktion der parenteralen Ernährung für Kinder, dann zum anderen die Würdigung der untersuchten Endpunkte und zum Dritten die Bedeutung des Stabilitätskriteriums in Verbindung mit der Prävalenzrate.

Wenn Sie gestatten, Herr Vorsitzender, würde ich jetzt gerne das Wort an meinen Kollegen Herrn Rosin übergeben, der weitere Details erklären wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rosin.

Herr Dr. Rosin (Shire): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, wir haben nun zum zweiten Mal die Gelegenheit, mit Ihnen über das Kurzdarmsyndrom zu sprechen. Bei der ersten Anhörung vor zwei Jahren ging es um die Indikation bei Erwachsenen. Damals hat der G-BA Teduglutid einen geringen Zusatznutzen bescheinigt. Jetzt geht es um die Erweiterung der Zulassung für Kinder ab einem Jahr, für die ebenfalls ein erheblicher nicht gedeckter medizinischer Bedarf besteht. In der aktuellen Bewertung des G-BA werden die Ursachen des Kurzdarmsyndroms sehr gut beschrieben, sodass ich darauf nicht mehr eingehen muss. Ich möchte Ihnen aber gerne aufzeigen, über welche Patienten wir hier reden: Alle Patienten, denen operativ ein Teil ihres Darms entfernt wird, werden nach der Operation parenteral, das heißt intravenös, ernährt. Dann ist das vordringliche Ziel, schnellstmöglich die Darmfunktion wieder so weit herzustellen, dass eine orale Ernährung möglich ist. Das gelingt bei der Mehrzahl der Patienten.

Einige Patienten bleiben aber ganz oder teilweise von parenteraler Ernährung abhängig. Sie leiden damit an der schwersten Form des chronischen Darmversagens, dem Kurzdarmsyndrom. Für diese Patienten ist die parenterale Ernährung überlebenswichtig. Genau für diese Patienten ist unser Medikament gedacht, also für schwerbetroffene Patienten, die derzeit keine Aussicht auf ein Leben ohne parenterale Ernährung haben. Das gilt für Erwachsene – über die haben wir ja schon gesprochen – und jetzt auch für Kinder. Die Wirkweise von Teduglutid wird in der G-BA-Bewertung ebenfalls beschrieben, aber erlauben Sie mir hier noch etwas genauer zu werden, das macht es nämlich noch etwas anschaulicher.

Teduglutid ist ein Analogon des im Intestinaltrakt natürlicherweise vorkommenden Peptidhormons des Glucagon-like Peptids, GLP 2. Dieses Hormon hat mehrere Funktionen: Es erhöht den Blutfluss von Darm und Pfortader, hemmt die Magensäuresekretion und senkt die intestinale Motilität. So weit war es auch in der Nutzenbewertung des G-BA vollkommen zutreffend beschrieben; in erster Linie aber hat es einen günstigen Effekt auf die Darmschleimhaut, indem es Reparaturmechanismen unterstützt und die Ausdehnung des resorbierenden Darmepithels durch Zunahme der Zottenlänge und der Tiefe der Krypten stimuliert. Das ist ein so anschaulicher und wichtiger Effekt, dass wir das nicht unerwähnt lassen sollten. Durch die Beeinflussung all dieser Mechanismen erklärt man sich den positiven Einfluss auf die intestinale Resorptionsfähigkeit.

Im Mittelpunkt dieses Verfahrens stehen Kinder. Diese Kinder leiden nicht nur am Kurzdarmsyndrom, sondern auch unter der parenteralen Ernährung, und das gleich in mehrfacher Hinsicht. Eine langfristige parenterale Ernährung schadet den meisten Patienten und führt zum Beispiel zu Schäden an Leber und Nieren. Unabhängig davon wächst mit zunehmender Dauer der parenteralen Ernährung die Wahrscheinlichkeit von Katheterkomplikationen und Infektionen. Die Versorgung mit zentralvenösen Zugängen, die Pflege derselben und die Versorgung mit lang andauernden Infusionen zur parenteralen Ernährung verlangen viel Geduld und Mitarbeit von den Patienten und nehmen ihnen viele Freiheiten. Das gilt für Erwachsene, aber erst recht für Kinder, bei denen diese Prozesse komplexer und auch technisch schwieriger sind, und die – ich glaube, das ist besonders wichtig – ein besonderes, ein natürliches Bedürfnis nach Spielraum haben.

Selbstverständlich sollten wir auch die Eltern nicht vergessen, deren Alltagsaktivitäten durch die parenterale Ernährung der Kinder erheblich beeinträchtigt sind. Vor diesem Hintergrund ist

nachzuvollziehen, warum der G-BA in seinem Beschluss zu Teduglutid bei Erwachsenen eine Reduktion der parenteralen Ernährung als patientenrelevant bezeichnet hat, und es sollte eigentlich eine Selbstverständlichkeit sein, dass dies für Kinder erst recht gilt. Teduglutid hat in der pädiatrischen Studie TED C13-003 gezeigt, dass trotz schlechter Prognose für die Patienten innerhalb von nur zwölf Wochen eine Reduktion des parenteralen Ernährungsvolumens von 39 Prozent erreicht wurde; darüber hinaus konnte bei drei von 15 Patienten mit der zugelassenen Dosierung die parenterale Ernährung vollständig abgesetzt werden; das ist ein beeindruckendes Ergebnis.

Weder in den jüngsten Studiendaten noch im Versorgungsalltag sehen wir Signale für neue, bisher nicht beschriebene Risiken. Betrachten wir nun alle bisher vorliegenden Daten, ergibt sich ein klares und konsistentes Bild: Teduglutid verhilft gerade schwerstbetroffenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom zu einer geringeren Abhängigkeit von parenteraler Ernährung bis hin zur vollständigen Unabhängigkeit. Zusätzlich können potenziell schwerwiegende Komplikationen und Nebenwirkungen der parenteralen Ernährung vermieden werden; das ist im hohen Maße patientenrelevant. Dies wäre die Begründung für einen erheblichen Zusatznutzen von Teduglutid. Wir erkennen aber an, dass nach den derzeit anzulegenden Maßstäben die vorliegenden Studienergebnisse für betroffene Kinder ein hohes Verzerrungspotenzial haben. Bei Nicht-Orphan-Drugs würde dies durch die Bewertung der Aussagesicherheit als Beleghinweis oder Anhaltspunkt einfließen. Diese Möglichkeit besteht bei Orphan Drugs nicht, daher sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen als angemessen an. – Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf Ihre Fragen und Anmerkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. Ich schaue in die Runde. – Fragen? – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe zwei Fragen, jetzt Verständnisfragen: Einmal kann ich mich aus der Physiologie erinnern, dass bestimmte Teile des Darms ja quasi für bestimmte Resorptionsstoffe verantwortlich sind. Und wenn der weg ist, kann dann durch Ihr Medikament, durch das Wachstum von Zotten an anderen Stellen, die Resorption dort erreicht werden, wo sie eigentlich gar nicht sein sollte? – Diese Frage fällt an Professor Däbritz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Hipp (Shire): Wir werden uns ja noch des Öfteren auf die Erwachsenenendaten zurückziehen. Sie erinnern sich vielleicht noch, dass wir vor knapp zwei Jahren einen Fall aus dem Erwachsenenbereich präsentiert haben, bei dem mit nur noch 26 cm Restdarmlänge tatsächlich nach letztlich 18 Jahren eine Unabhängigkeit von der parenteralen Ernährung erzielt werden konnte, obwohl dieser Patient über diese ganze Zeit entsprechend davon abhängig war. Ja, es ist tatsächlich so, dass analog zum Hirn ein Stück weit Plastizität besteht, dass in der Tat Funktionen dann auch umgeschifft werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage? – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Mir geht es um die Gewichtsverläufe bei diesen Kindern; Sie haben ja gesagt, sie müssten drei Monate lang stabil parenteral ernährungsbedürftig sein, bevor sie in die Studie aufgenommen werden konnten. Die Indikation zum Absetzen: Nach welchen Kriterien haben Sie das gemacht, und wie waren die Gewichtsverläufe bei der Reduktion?

Herr Dr. Piehl (Shire): Die Gewichtsverläufe hat man einfach so dokumentiert, es gibt ja entsprechende Voraussagen, wie viel Gewicht ein Kind in der Zeit hätte zunehmen müssen, das hat man entsprechend verglichen, und man hat quasi feststellen können, dass die Gewichtszunahme bei den Kindern analog der zu erwartenden Gewichtszunahme gewesen ist. Dies ist ja auch wichtig, natürlich kann man sonst sagen: Man hat die parenterale Ernährung, und die Kinder wachsen nicht mehr. Aber das war nicht der Fall. Ansonsten das Absetzen: Im Wesentlichen hat man sich da an dem Erwachsenenbereich orientiert. Man hat sich angeschaut, wie denn das Urinvolumen zunimmt, ob auch sichergestellt werden kann – – Wenn ich die parenterale Ernährung zurückfahre und dann weniger Urin produziert wird, heißt es, dass der Körper offensichtlich zu wenig Nährstoffe und zu wenig Flüssigkeit bekommt. Entsprechend muss dann auch das Urinvolumen zunehmen, und dann kann man ja sehen: Offensichtlich kommt das durch die orale Ernährung zustande. In der Tat muss das bei den Patienten so sein, dass sie mindestens drei Monate lang stabil ihre parenterale Ernährung bekommen haben, was bedeutet, dass es hier keine Änderungen mehr bei den Patienten gab. Es war ja auch ein Einschlusskriterium, dass man quasi davon ausgegangen ist, dass bei diesen Kindern mit den bisher angelegten Methoden keine weitere Verbesserung hinsichtlich des Absetzens der parenteralen Ernährung erzielt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Die ersten Fragen sind auch ein bisschen noch zur Krankheit an sich, einfach zur klinischen Einschätzung der Behandlung. Müssen denn diese Infusionen immer auf Tage verteilt sein, oder können die auch kumuliert werden, dass einmal einen Tag lang das Kind infusionsfrei ist, oder müssen die relativ regelmäßig gegeben werden? Mir geht es auch darum, so ein bisschen die Relevanz der gefundenen Effekte einzuschätzen, also eine Ersparnis von zwei Litern, da wäre die Frage: Wie schnell läuft denn in welcher Zeit so eine Infusion, und kann man das dann, wie gesagt, auch so kumulieren, dass man durchaus ein, zwei behandlungsfreie Tage hat?

Das andere ist auch: Wir haben in der Studie sehr wenige Kinder, auch ist die Altersverteilung zwischen den beiden Armen wahrscheinlich aufgrund der kleinen Fallzahl, sehr unterschiedlich verteilt. Wie kann man denn da extrapolieren? Gibt es da Hinweise, dass sich Kinder, kleinere Kinder, Jugendliche und Erwachsene anders verhalten, oder ist das eher ähnlich in Ihrer Einschätzung bei dem Krankheitsbild? Sind es andere Verläufe, gleiche Verläufe?

Herr Dr. Piehl (Shire): Zur ersten Frage letztendlich hängt es natürlich von den verbliebenen anatomischen Verhältnissen ab, wie oft ein Kind parenterale Ernährung bekommen muss. Und es kann sein, dass die Kinder mit drei Tagen pro Woche ausreichend parenteral ernährt werden können, es gibt aber auch Kinder, die müssen sieben Tage die Woche die parenterale Ernährung bekommen. Es gibt halt gewisse Mengen, die man nur pro Stunde infundieren kann. Das führt dazu – das ist beim Erwachsenen nicht anders –, dass es durchaus sein kann, dass sie am Tag acht bis 16 Stunden lang parenteral ernährt werden müssen. Ein jedes Mal, wenn man den Zugang anlegt bzw. eine Infusion anschließt, besteht natürlich auch das Risiko, dass dann Keime entsprechend eindringen können. Also, wenn man hier auch Tage letztendlich einsparen kann, ist es natürlich hinsichtlich des Risikos der parenteralen Ernährung ein Vorteil.

Zur zweiten Frage nach der Altersverteilung: In der Tat ist es ja so, dass die Kinder, die eher an dem Arm der Standardtherapie waren, ungefähr zwei Jahre jünger gewesen sind. Das liegt

daran, dass Eltern quasi entscheiden konnten, in welchem Therapiearm ihre Kinder eingeordnet werden. Die Eltern von jüngeren Kindern waren eher bereit, noch weiter die Standardtherapie zu bekommen, weil da immer noch so ein bisschen die Hoffnung war: Vielleicht passiert da doch noch was. Je älter die Kinder waren, desto eher haben die Eltern und auch die Ärzte darauf gedrängt, dass die Kinder das Teduglutid bekommen. Hintergrund ist einfach Folgender: Je jünger die Kinder sind, desto wahrscheinlicher ist es, dass eine Verbesserung hinsichtlich der Ernährungssituation besteht. Je älter die Kinder sind, desto schlechter ist die Prognose. Anders ausgedrückt: Die Kinder bei den Schwerbetroffenen, die noch eine bessere Prognose haben, haben weiter die Standardtherapie bekommen, und die Kinder mit einer entsprechend schlechteren Prognose haben die zu untersuchende Substanz bekommen, sodass man hier eher die Verzerrung zuungunsten von Teduglutid bekommen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und dann Frau Teupen.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal kurz bei dem Punkt nachhaken, den wir eben schon auf Nachfrage von Herrn Kulig diskutiert haben, nämlich die Dysbalance im Verum- und im Komparator-Arm bezüglich des Alters der Kinder. Sie haben ja eben erläutert, dass die Eltern wählen konnten und dass die prognostischen Parameter nach Altersgruppe nicht gleichmäßig sind, was ja sozusagen die Vergleichbarkeit einschränkt. Meine Frage ist: Sie reklamieren ja einen beträchtlichen Zusatznutzen, unter anderem auch damit begründet, dass keine andersgearteten, andersgelagerten zusätzlichen Safety-Signale im Vergleich zu Erwachsenen aufgetaucht wären. Jetzt ist meine Frage: Wenn Sie diese extreme Dysbalance der beiden Arme bezüglich des Alters haben, das heißt im Komparator-Arm nur – korrigieren Sie mich – im Alter von ein bis drei Jahren, im Verumarm, der ja ohnehin viel größer war, dann auch Patienten in der nächsten Alterskohorte von vier bis zwölf Jahren, inwiefern kann man eine Aussage machen, weil ja gerade die Frage Verstoffwechslung, bestimmte Risiken, die sind ja sehr altersabhängig – Inwiefern kann man überhaupt eine Aussage zur Sicherheit auf Grundlage dieser starken Dysbalance bei der Altersverteilung machen? Vielleicht, auch wenn noch von klinischer Seite dazu etwas geäußert werden könnte. Bloß sind aus pharmakologischer Sicht Ein- bis Dreijährige auf keinen Fall mit Vier- bis Zwölfjährigen zu vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? - Herr Dr. Busch, vielleicht aus klinischer Sicht? – Herr Dr. Busch, bitte.

Herr Dr. Busch (Uniklinik KJM Tübingen): Wir sind Zentrum und betreuen diese Kinder, waren aber an dieser ersten Studie nicht beteiligt. Ich kann aus den Erfahrungen mit den Kindern berichten und aus den Erfahrungen, die mir von Kollegen berichtet wurden, die bei dieser ersten Studie teilgenommen haben. Es stimmt: Es gibt einen altersspezifischen Unterschied; aber es ist so, dass die Standard-of-Care-Gruppe tatsächlich in der Zusammensetzung anders war, was mit verschiedenen Sachen zusammenhing, die jetzt eine, ich sage einmal, weitergehende Beurteilung, dass das stimmt, so nicht zulassen; das ist auch die Motivation, eine weitere Studie, die jetzt angelaufen ist, durchzuführen. Das ist ein wichtiger Punkt. Diese Frage ist nicht offen; trotzdem, wenn man sich die Effekte anguckt, dann sieht man einen eklatanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Teduglutid-Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank für die Antwort. – Das war genau die Frage, die ich jetzt im Anschluss dann auch stellen wollte. Also bei der vergleichende Folgestudie TED-C14-006, die

in diesem Fall dann nicht Wahlfreiheit hat, sondern – bitte korrigieren Sie mich – doppelblind geplant ist und auch über 24 Wochen läuft, da ist ja der CSR für Dezember 2017 angekündigt. Steht das so noch, und welche Ergebnisse sind dann zu erwarten? Vielleicht können Sie da einfach ein bisschen etwas dazu sagen, vor diesem Hintergrund, dass da unter Umständen validere Ergebnisse zu erwarten wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Piehl (Shire): In der Tat, es ist eine weitere Studie geplant. Die Patienten werden zurzeit dafür rekrutiert, es geht dann über 24 Wochen, also doppelt so lang wie die bisherige Zulassungsstudie, und dann ist in der Tat auch eine Verblindung vorgesehen. Man muss dann natürlich auch wesentlich mehr Zeit einplanen, um die Anzahl der Patienten in dem Fall überhaupt rekrutieren zu können, was natürlich immer eine gewisse Herausforderung für den Orphan-Disease-Bereich ist. Ansonsten wird man bei dieser Studie neben den Endpunkten, die man jetzt hier auch schon erhoben hat, sich auch dem Thema Lebensqualität zuwenden. Das hat man bei der Zwölf-Wochen-Studie nicht gemacht, weil das ja auch nur ein kurzer Zeitraum gewesen ist; man geht aber davon aus, wenn man die Kinder entsprechend länger beobachtet, in diesem Fall über 24 Wochen, dass sich da auch die Unterschiede deutlich machen sollten. Wir haben ja auch hier gesehen – das haben wir angesprochen –, dass drei von 15 Patienten in der zugelassenen Dosierung die parenterale Ernährung vollständig absetzen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung?

Herr Dr. Hipp (Shire): Darf ich noch eine kurze Ergänzung machen? Es ist in der Tat so, wie Herr Busch gesagt hat, diese 24-Wochen-Studie ist eine Auflage im EU-Risk-Management-Plan. Ich glaube, dies zu wissen ist auch wichtig. Sie haben auch danach gefragt, ob denn die Ergebnisse so zu erwarten sind, wie sie da in den Timelines angegeben worden sind. Das wünschen wir uns sehr; aber Sie wissen auch, dass das eine sehr seltene Erkrankung ist, und das liegt natürlich daran, wie hier rekrutiert wird und ob ausreichend Patienten für diese Studie in dem Zeitraum gefunden werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Ergänzungen?

Herr Dr. Hilf (Shire): Ich denke, es ist wichtig, festzuhalten, dass die Einschätzung, dass diese Arme vergleichbar sind, keine ist, die von Shire gekommen ist. Die EMA hat sich die Gruppen angesehen und bei all den Unterschiedlichkeiten, die sie zu Recht aufgezeigt haben, konstatiert: Wir können hier tatsächlich von Vergleichbarkeit sprechen. Deshalb ist es etwas, was dann ja auch die Basis für die Zulassung von der EMA war, dass sie das als Grundlage für ihre Bewertung nehmen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Hat sich erledigt, es war nur die Frage nach der Timeline Ende 2017. Sie haben es ja dahin gehend beantwortet, dass das sozusagen angestrebt wird, aber unter Umständen auch später sein kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Teupen, Herrn van Poppel, Herrn Kulig, Herrn Nocon, Frau Groß und Herrn Dr. Heckemann. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ja, ein paar Fragen wurden schon gestellt, aber vielen Dank, dass Sie noch einmal darauf hinweisen, dass Sie sich auch der Lebensqualität in der Studie, die noch kommt, widmen werden. Haben Sie da schon irgendwelche Ideen zu den Instrumenten, oder was ist da geplant? Es kommen da ja auch Kinder und die Eltern. Vielleicht mit verschiedenen Systemen, Smileys und so etwas. Haben Sie da schon etwas? Vielleicht nur ganz kurz einen Hinweis!

Herr Dr. Hipp (Shire): Es wird der PedsQL eingesetzt, der speziell dann zum Einsatz kommt, wenn aufgrund der Konstellationen auch Eltern, Betreuende betroffen sind. Es gibt jetzt keinen krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen für Kinder für das Kurzdarmsyndrom. Der Aufwand wurde ja betrieben für die Erwachsenen, aber Sie können sich vorstellen, dass bei der geringen Anzahl von Patienten es schlicht ethisch nicht vertretbar wäre, parallel noch eine Entwicklung eines spezifischen Lebensqualitätsfragebogens voranzutreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen dazu? – Herr Müller.

Herr Müller: Eine kurze Zwischenfrage! Haben Sie sich denn zu dieser Studie vom Bundesausschuss beraten lassen zu den Instrumenten, die man möglicherweise dann zum Design verwenden könnte?

Herr Dr. Hipp (Shire): Soweit ich weiß, gab es keine Beratung; das ist ein Stück weit auch der Genese geschuldet. Dieses Präparat ging mittlerweile durch drei Firmenhände, und die entsprechende Planung ist von einem Unternehmen vorgenommen worden, was vor fünf Jahren schon die Lizenz weitergegeben hat. Sie wissen ja auch, dass diese Planungsphasen halt sehr früh ansetzen und diese Unternehmen, die aus dem US-amerikanischen Bereich kommen, dachten nicht daran, den G-BA jetzt zu kontaktieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich der postulierten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die man in Verbindung mit einem verminderten Bedarf an parenteraler Ernährung möglicherweise erweitern würde. Wie erklären Sie, dass in der ursprünglichen randomisierten, kontrollierten Studie es sogar eine Häufung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gab im Vergleich mit Placebo und dass auch die kathederassoziierten Infektionen mit zum Beispiel 12 Prozent versus 2 Prozent so viel häufiger aufgetreten sind? Haben Sie dafür eine Erklärung, wie das zustande gekommen sein kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Hipp (Shire): In der Erwachsenenstudie wurde von der EMA konstatiert, dass die Sicherheitsdaten gleich sind. Das ist statistisches Zittern, was sie da gezeigt haben. Dass man keine Langzeitdaten zeigen kann, ist schlicht dem Umstand geschuldet, dass man wirklich über Langzeitkomplikationen spricht. Vergleichen Sie es zum Beispiel mit der Situation bei Hepatitis C, da haben wir uns ja auch geeinigt, SVR als patientenrelevanten Endpunkt anzuerkennen. Die nicht erfolgten Leberzirrhosen, die nicht vorzunehmenden Lebertransplantationen wurden auch nicht damit korreliert in Langzeitstudien; aber es ist einigermaßen evident, dass das, was direkt auf eine parenterale Ernährung zurückzuführen ist – es gibt ja ein Krankheitsbild, das PNALD heißt: Parenteral Nutrition Associated Liver Disease, also eine Lebererkrankung, die auf diese parenterale Erkrankung zurückzuführen ist –, dann weniger wird. Die

Experten, die bei der letzten Anhörung hier waren, haben auch deutlich gemacht, dass, wie Herr Piehl schon aufzeigte, jedes neue Anlegen von Infektionen natürlich die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit sich bringt, sodass auf Sicht sicherlich zu erwarten ist – und da reden wir nicht über 24 Wochen, sondern über mehrere Jahre –, dass sich solche Unterschiede dann auch zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe noch eine andere Frage, vielen Dank, für die Antwort. – Meine zweite Frage bezieht sich auf die Ergebnisse, die jetzt für die pädiatrischen Patienten vorliegen, die Dosierung von 0,05 mg/kg, die man hier verwendet. Haben Sie konkrete Pläne, um die zugelassene Dosierung diesbezüglich für pädiatrische Patienten zu ändern, oder ist das nicht vorgesehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Hipp (Shire): Also, es ist nicht vorgesehen. Man hat ja auch – so steht es ja jetzt auch in der Zulassung, in der Fachinformation – die 0,05 pro kg Körpergewicht ebenfalls bei den Kindern anzuwenden. Nichtsdestotrotz wird bei der 24-Wochen-Studie auch noch einmal eine geringere Dosierung getestet. Aber die Pläne sind zurzeit so: Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich das jetzt in naher Zukunft ändern wird, sondern das ist die zugelassene Dosierung.

Vielleicht noch einen Kommentar zu Ihrer Frage davor: Sie haben die STEPS-Zulassungsstudie für die Erwachsenen zitiert, und da war der Effekt geringer ausgefallen im Vergleich zur Kinderstudie. Da ging es um eine 20-prozentige Volumenreduktion. Letztendlich die Effekte, die Verbesserungen hinsichtlich der Komplikation mit der parenteralen Ernährung, hängen natürlich davon ab, dass man durchaus noch größere Effekte erzielen kann, wie sie zum Beispiel hier in dem Fall der Studie bei den Kindern gezeigt werden konnte. Also letztendlich ist es auch etwas, was dann auf längerer Sicht erst zum Tragen kommen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen?

Herr Dr. Hipp (Shire): In der TED-C13-Studie, die der Kinderzulassung zugrunde liegt, wurden mehrere Dosierungen auch getestet, neben diesen 0,05 mg/kg, die letztlich dann zugelassen wurden, auch die Hälfte und ein Viertel dieser Dosierung. Es hat sich einfach herausgestellt, dass, wenn man die Wirksamkeit und Sicherheitsdaten nebeneinanderlegt, diese 0,05 mg/kg oft für die Kinder die beste Dosierung sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kulig, dann Frau Groß und Herrn Heckemann.

Herr Kulig: Wir müssen einmal ein bisschen auf die Frage der Vergleichbarkeit der Arme und der Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation der Zulassung zurückkommen. Es ist ja zugelassen von einem Jahr bis 17 Jahre jetzt, und da haben Sie vorhin Bemerkungen gemacht, die ich noch nicht so ganz einordnen kann und teilweise auch ein bisschen widersprüchlich fand. Wie gesagt haben wir im Placebo-Arm nur Patienten, die die Altersgruppe der Ein- bis Dreijährigen abbilden und im Verumarm auch nur einen Patient für die älteren, also 13 bis 17 Jahre, obwohl die Zulassung den gesamten Altersbereich eins bis 17 betrifft. Diese

Extrapolation der Ergebnisse kann man eigentlich nur machen, wenn der natürliche Verlauf in dieser Altersklasse gleich ist. Sie haben vorhin gesagt, die Eltern hätten gerade in der jungen Altersklasse Teduglutid gewählt, weil man sich gerade am Anfang noch erhofft, dass der Effekt groß ist, dass der noch nicht so – –

(Herr Dr. Hipp: Das war andersherum!)

– Ach so, das war andersherum, okay, gut. Trotzdem, wenn ich es jetzt missverstanden habe, andersherum ist es dann ja trotzdem. Wenn es da Unterschiede gibt – das war auch meine Eingangsfrage –, wenn der natürliche Verlauf nicht gleich ist, einfach die physiologische Entwicklung vielleicht auch, aber irgendwie Schädigung oder Effekte eines Arzneimittels, dann ist es natürlich schwierig, bei dieser Imbalance oder auch wenn die Altersgruppen der Zulassung so wenig in der Studie vertreten sind, Aussagen zu machen. Deswegen noch einmal die Einschätzung: Ist wirklich der Verlauf eher gleich? Kann man von ganz jungen Kindern auf die Jugendlichen schließen oder auch auf die Vergleichbarkeit der Arme? Das ist mir noch nicht so klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich will nur klarstellen, es ist eben andersherum gesagt worden, damit wir das auch richtig im Protokoll haben, und deshalb haben Sie ja sogar gesagt, dass man von einer Verzerrung zuungunsten von Teduglutid ausgehen könne, weil eben in jüngeren Altersgruppen dann möglicherweise eben noch eine Besserung eintrete, die mit zunehmendem Alter eben nicht mehr kommt, nur, damit wir das sauber dann aufgerollt haben. – Bitte schön.

Herr Dr. Piehl (Shire): Sie haben es genau richtig zusammengefasst, Herr Hecken. Es ist tatsächlich so: Je jünger die Kinder sind, desto höher ist einfach das Potenzial, die Erkrankung auch von alleine zu überwinden. Es ist ja auch so, dass ein Großteil der Kinder im Jahr von einem bis zwei Jahren auch tatsächlich von der parenteralen Ernährung wekommt. Unsere Medikation ist ja explizit für die Patienten, bei denen diese natürlichen Anpassungsreaktionen ausgeschöpft sind und man davon ausgeht, dass sie langfristig auf die parenterale Ernährung angewiesen sind. Je älter die Kinder sind, desto unwahrscheinlicher ist es gewesen, dass hier eine Verbesserung auftritt. Wir hatten ja kurz angesprochen, dass es noch drei verschiedene Dosierungen gegeben hat, und, wie gesagt, war es in der Tat so: Die höchste Dosierung haben auch die ältesten Kinder mit der schlechtesten Prognose bekommen. Also, deswegen sage ich: Natürlich ist der Krankheitsverlauf und die Prognose unterschiedlich in den Altersgruppen, aber letztendlich so, dass es für die Wirksubstanz, die überprüft worden ist, eine schlechtere Ausgangslage gewesen ist, weil man hier weniger erwartet hätte. Also, eine natürliche Heilung oder Verbesserung war eigentlich ausgeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Kulig?

(Herr Kulig nickt)

– Dann Frau Groß.

Frau Groß: Ich habe eine Frage zum Absetzen der parenteralen Ernährung. In dem Moment, in dem ich die parenterale Ernährung absetze, was bedeutet das für den Patienten? Auf welche Ernährungsform wird er dann umgestellt? Ich würde jetzt vermuten, dass, da ja nach wie vor ein Kurzdarmsyndrom vorliegt, die Nahrung immer noch in aufgeschlossener Form über

einen langen Zeitraum gegeben werden muss; das wäre möglicherweise eine enterale Ernährung mittels einer Pumpe. Was bedeutet das dann für den Patienten, diese Option, dieses Absetzen auch in Bezug auf gegebenenfalls mehr Freiheit? Wir haben ja auch vom Spielraum gesprochen, den Kinder beispielsweise brauchen. Das würde mich jetzt einmal konkret interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Busch.

Herr Dr. Busch (Uniklinik KJM Tübingen): Das ist ein ganz wesentlicher Punkt: Wie geht es dann weiter? – Sie haben recht, es ist nicht so, man ist weg von der parenteralen Ernährung und alles ist gut, sondern es ist ja ein Kurzdarm da, es ist teilweise ein Darmversagen da, und die Nahrung muss irgendwie zugeführt werden; das erfolgt idealerweise in der Kombination zwischen einer enteralen, also einer Sondenernährung, und eben der oralen Ernährung. Als Kliniker ist es uns ganz wichtig, dass auch das Orale möglichst gefördert wird. Das hat verschiedene physiologische Hintergründe. Auch diese enterale Ernährung, die Sondenernährung, ist intensiv, ist aufwendig, ist aber überhaupt nicht zu vergleichen mit dem, was bei parenteraler Ernährung zu sehen ist, insbesondere hinsichtlich der Risiken. Parenterale Ernährung – das haben wir schon gehört – geht auf den Knochenstoffwechsel, geht auf die Leber, es gibt ein sehr hohes Infektionsrisiko durch die Kathetherthrombosen; da ist ein ganzes Spektrum an Risiken, die ich bei der enteralen Ernährung einfach nicht habe. Das ist das Risikospektrum, das andere ist die Freiheit, das heißt auch, die enterale Ernährung kann zum Beispiel als Portionsgabe, oder als Beigabe gegeben werden. Selbst, wenn ich diesen Aufwand betreibe, ist er viel weniger belastend, zeiteinschränkend und mobilitätseinschränkend als die parenterale Ernährung. Für die Entwicklung des Kindes heißt dies, dass wichtige Sachen wie Kindergarten, Schule, körperliche Bewegung damit eben eher möglich als mit der parenteralen Ernährung sind. Da gibt es einen eklatanten Unterschied, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Groß? – Herr Dr. Heckemann, bitte.

Herr Dr. Heckemann: Für mich stellen sich noch zwei Fragen. Man kann ja wahrscheinlich schon prognostisch aus der Länge des noch vorhandenen Dünndarmes vorhersagen, wie das wahrscheinlich ausgeht. Also wird man ja wahrscheinlich, je länger das vorhandene Darmstück noch ist, umso weniger parenterale Ernährung in der Menge brauchen; zumindest im Durchschnitt wird es so sein. Erstaunlich war eben nur, dass Sie gesagt haben, dass es dann auch bei den Erwachsenen ging, dass es auch mit dem sehr kurzen Rest Dünndarm doch funktioniert hat, zumindest in einem Fall, sodass man eben auf die parenterale Ernährung komplett verzichten konnte. Das ist ja die Frage: Was ist der Grund, dass das in manchen Fällen eben gut funktioniert und in manchen weniger gut? Spielt auch irgendwo die Ursache eine Rolle, warum es ein Kurzdarm ist, was der Grund für die Resektion war? Könnte man sich auch vorstellen, ob vielleicht der Rest dann auch noch geschädigt ist oder man eben noch das Stück, was man drin gelassen hat, eben nicht so funktionsfähig ist durch die eigentliche Schädigung wie eben sonst der Darm.

Die zweite Frage: Sie haben gesagt, es gebe nachweisbare morphologische Veränderungen, Zotten, Krypten, Veränderungen. Dann wäre ja auch die Frage, ob, wenn dort morphologisch etwas passiert, dies nicht auch dafür sprechen könnte, dass man unter Umständen die Dosierung des Medikamentes auch wieder einmal reduzieren kann, weil sich dort etwas direkt dauerhaft verändert hat, oder ob das generell ausgeschlossen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Busch, bitte.

Herr Dr. Busch (Uniklinik KJM Tübingen): Zum ersten Teil Ihrer Frage: Das stimmt, es gibt mehrere Faktoren, die sehr wichtig sind und mitspielen. Wir dürfen nicht einfach sagen: Derjenige hat 20 cm Restdünndarm zum Beispiel, sondern es ist wichtig: Hat er seinen Dickdarm noch, hat er die Trennklappe zwischen Dünn- und Dickdarm noch, wie ist der Darm, in welchem Zustand ist er entzündet, und ganz wichtig: Was ist die zugrunde liegende Erkrankung? Also, wenn ich einen Darmteil durch einen Unfall verliere, dann ist der Restdarm normal mit Nerven versorgt. Es gibt aber Erkrankungen, wo zum Beispiel die Nervenversorgung, auch die Motilität, die Beweglichkeit, gestört ist. Das ist ein wichtiger Punkt. Das sehen wir in der klassischen Therapie jetzt unabhängig von Teduglutid bei den Kindern. Zum Beispiel haben wir Kinder mit 30 cm Restdünndarm; die einen kriegen wir von der parenteralen Ernährung weg und die anderen eben nicht. Da spielen genau diese Faktoren eine Rolle. Wir haben letztes Jahr ein Kind mit 18 cm Dünndarm von der parenteralen Ernährung komplett wegbekommen, was eben an günstigen anderen Faktoren lag, und es gibt andere Kinder, wo das eben nicht möglich ist. Also, wir denken von der klinischen Seite, dass man diese Faktoren unbedingt berücksichtigen muss; sie sind dann später für die Selektion wichtig: Welchen Patienten gibt man dieses Medikament und wem nicht? Diese Faktoren müssen berücksichtigt werden. – Wie war noch der zweite Teil ihrer Frage?

Herr Dr. Heckemann: Könnte es auch einen nachhaltigen Effekt haben, weil es morphologische Veränderungen durch das Medikament gibt, und damit eine Möglichkeit der Dosisreduktion?

Herr Dr. Busch (Uniklinik KJM Tübingen): Die Frage der Dosisreduktion stellen wir als Kliniker sehr oft, weil wir natürlich auch daran interessiert sind, so wenig wie möglich Nebenwirkungen zu haben; aber diese Frage ist noch nicht durch Studien geklärt. Wir hoffen uns von der aktuellen Studie, in der eben zwei Dosen miteinander verglichen werden, dass wir da zu einer Klärung kommen. Aber vom Physiologischen her ist das eine vorstellbare Sache, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nocon, bitte.

Herr Dr. Nocon: Ich habe noch eine Frage zur Volumen Anpassung: Im Rahmen der Studie benutzen Sie einen recht elaborierten Algorithmus, um das Volumen anzupassen. Ist das ein Algorithmus, der jetzt extra für die Studie konzipiert wurde? Wie funktioniert das in der Praxis? Ist das dann, ich will nicht sagen, Pi mal Daumen, aber gröber, oder ist das genauso detailliert gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Busch.

Herr Dr. Busch (Uniklinik KJM Tübingen): Der Algorithmus in der Studie ist sehr strikt und orientiert sich an dem, was wir in der Praxis auch sehen. Er ist teilweise noch prägnanter und strikter, also einem sehr aufwendigen Protokoll folgend. Es ist so, dass wir in der Klinik verschiedene Parameter haben, nicht nur das Gewicht, sondern auch Laborparameter, insbesondere Blut und Urin. Nach denen richten wir uns, wenn wir dann die parenterale Ernährung reduzieren, ergänzt dann durch Stuhluntersuchungen, wo wir nach der Ausnutzung gucken. Also, die klinische Vorgehensweise ist in der Studie reflektiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Nocon? – Dann würde ich noch nach den Patientenzahlen fragen. – Herr Dr. Busch, Sie sagen ja, nach Ihren eigenen Ermittlungen maximal 28 bis 72 GKV-Patienten, während das IQWiG in einer Größenordnung von 229 bis 505 gelegen hat. – Können Sie das vielleicht noch einmal bisschen unterfüttern, weil es darauf ankommt? Es kann auch sein, dass Herr Däbritz das gesagt hat, weil Sie bei mir hier unter einer Stellungnahme laufen.

Herr Dr. Busch (Uniklinik KJM Tübingen): Diese Stellungnahme kommt von mir. Es gibt ja verschiedene Größen für die Prävalenzbestimmung, das heißt also für die Bestimmung, wie viele Patienten wir aktuell haben, die für diese Studie, oder diese Therapieanwendung infrage kommen. Das Problem ist, dass wir in Deutschland keine wirklich zuverlässigen Daten haben, weder für die Erwachsenen noch für die Kinder. Wie viele Kurzdarmpatienten gibt es denn? Es gibt eine Studie von Herrn von Websky aus Bonn, der über eine Befragung versucht hat, das zu eruieren und dann extrapoliert auf, ich glaube, 2.400 Patienten in Deutschland kommt, wobei in dieser Menge dann letztendlich nach den Berechnungen 440 Patienten in Deutschland Kinder sind, nur Kurzdarm, ohne dass sich jetzt daraus gleichzeitig die Indikation für Teduglutid ergibt. Jetzt ist es eben so, dass wir mit den, ich sage jetzt einmal klassischen Methoden, die uns zur Verfügung stehen, einen Großteil – das wurde heute schon gesagt – der Patienten tatsächlich von der parenteralen Ernährung entwöhnen können. Das sind je nach Versorgungsaufwand, je nach Studie 70 bis 80 Prozent; das heißt, um es anschaulich zu machen, 20 Prozent werden längerfristig parenteral ernährt werden müssen und können nicht entwöhnt werden, weil man da mit seinen Möglichkeiten hängt. Das wäre der Prozentsatz an Patienten, der dann hinsichtlich einer Therapie mit Teduglutid zu betrachten ist. Wenn man diese 20 Prozent auf 440 anwendet, dann noch entsprechend den GKV-Anteil mit berücksichtigt und andere Faktoren wie, dass nicht wirklich jeder dann auch für eine Therapieanwendung infrage kommt, dann kommt man zu diesen Zahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ja, bitte schön, Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich habe trotzdem noch eine Frage: Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern, warum Sie sagen, dass die Definition der Patienten in der von-Websky-Studie nicht diesem Stabilitätskriterium entspricht, was in der Fachinformation gefordert wurde; denn in der Studie werden ja Patienten eingeschlossen, die dauerhaft auf eine parenterale Ernährung angewiesen sind. Warum entspricht das nicht dem Patientenkontext für Teduglutid? Vielleicht könnten Sie das bitte noch einmal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Busch.

Herr Dr. Busch (Uniklinik KJM Tübingen): In der Websky-Studie wird versucht, alle Kurzdarmpatienten in Deutschland zu erfassen und zwar nicht über die Diagnose Kurzdarm per se, sondern über das Schlüsselkriterium parenterale Ernährung, weil man davon ausgeht, dass es Patienten sind, die eben einen Kurzdarm haben, also Kombination Kurzdarm und parenterale Ernährung. Diese Gruppe beinhaltet aber auch die Patienten, und jetzt insbesondere die Kinder, die auf einem Weg der Adaptation sind, um nachher möglicherweise ohne Teduglutid auszukommen. Also, es wird nicht in dieser Gruppe unterschieden: Sind es die, die potenzielle Patienten für Teduglutid sind, versus den Patienten, die auf klassischem Wege eine Entwöhnung von der parenteralen Ernährung bekommen? Das heißt: Da wird die ganze Gruppe genommen. Man muss aber diese Unterscheidungen machen, weil eben, wie gesagt,

70 bis 80 Prozent der Kinder, für die ich jetzt sprechen kann, auf klassischem Wege von der parenteralen Ernährung wegkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Ergänzung, Herr Hipp und dann Frau Müller.

Herr Dr. Hipp (Shire): Wie Sie dem Paper von Herrn von Websky entnehmen können, richtete sich diese Befragung auch an chirurgische Abteilungen. Bei jeder Darmresektion ist die parenterale Ernährung etwas, was für einen mehr oder weniger langen Zeitraum notwendig ist. Gerade vor diesem Hintergrund, dass diese Abteilungen auch befragt werden, war der Gedanke, dass man möglichst die prognostischen Faktoren, die gerade schon aufgezeigt wurden, im Hintergrund habend, darüber befinden soll, ob die Patienten, die postoperativ sich noch dort in Behandlung finden, auf längere Sicht abhängig sein werden. Das heißt: Patienten, die nicht nach einer Adaptationsphase automatisch vielleicht dann durch die Mittel der intestinalen Rehabilitation entwöhnt werden können. Das heißt: Dieses „dauerhaft“, was da steht, heißt nicht, dass sie stabil sind im Sinne von „der Adaptationsprozess ist abgeschlossen“ und das heißt schon gar nicht, dass sie stabil sind in dem Sinne, dass es keine Komplikationen gibt. Das ist ein ganz wesentlicher Punkt, der ja auch bei den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie TED-C13 ganz deutlich gemacht wurde: Patienten, die auf Teduglutid eingestellt werden dürfen, sind nur solche, die gerade eben nicht an Komplikationen wegen der Katheterisierung, wegen Lebererkrankung und dergleichen leiden. Diejenigen – das hat Herr von Websky in einer Nachfrage, die wir auch zugänglich gemacht haben, deutlich gemacht –, die von chirurgischen Abteilungen betreut werden, sind gerade solche, die aus irgendeinem Grunde dann eine komplikationsbezogene Behandlung oder postoperative Behandlung brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage? – Frau Schwalm.

Frau Schwalm: Sie gehen also davon aus, dass Patienten, die in einer chirurgischen Abteilung behandelt werden, per se nicht diese Stabilitätskriterien erfüllen?

Herr Dr. Hipp (Shire): Ja.

Frau Schwalm: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eigentlich haben Sie es schon beantwortet. Also, die Patienten befinden sich Ihrer Meinung nach zum größeren Teil noch in der postoperativen intestinalen Adaptationsphase?

Herr Dr. Hipp (Shire): Ja.

Frau Dr. Müller: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für das Protokoll halte ich heftiges Nicken aufseiten des pharmazeutischen Unternehmers und der Sachverständigen fest. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, aus Ihrer Sicht kurz die letzte Dreiviertelstunde zusammenzufassen.

Herr Dr. Hilf (Shire): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, herzlichen Dank für die ausführliche Diskussion und die Möglichkeit, noch einmal zusammenfassen zu dürfen, was uns besonders wichtig war. Das sind natürlich zum einen die hohe Patientenrelevanz des Endpunkts, die Tage ohne parenterale Ernährung und der damit verbundene Zeitgewinn. Ja, dann natürlich Ihre Beiträge und Anmerkungen zu den Themen Studiendesign, Sicherheit und Patientenzahlen. Das ist für uns wichtig und hilfreich, weil es natürlich auch in der Zukunft sicherlich zur weiteren optimierten Studienplanung auf unserer Seite beitragen wird. Hier denke ich natürlich auch gerade an den Hinweis, sich beim G-BA beraten zu lassen mit Blick auf die Questionnaires, die für die Messung der Lebensqualität auszuwählen sind.

Wir sehen die Sicherheit von Teduglutid als vergleichbar mit Placebo, was auch durch Langzeitdaten bestätigt wird, und die Zielpopulation für Teduglutid sehen wir nicht bei allen Kindern mit Kurzdarmsyndrom; die Zahl in Deutschland liegt dann bei 12 bis 94 Patienten aus unserer Sicht. Hierüber wird sicherlich dann in den nachfolgenden Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband noch eine einvernehmliche Lösung gefunden werden; es war ja auch bei der letzten Verhandlung möglich, und es wird sicherlich auch bei den nächsten Verhandlungen gut gehen. In der Gesamtschau sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen von Teduglutid für pädiatrische Patienten und möchten Sie hiermit höflich bitten, diesen in Ihrem Beschluss zu bestätigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für das Beantworten der Fragen. – Damit können wir diese Anhörung schließen. Wir werden zu gewichten haben, was a) im schriftlichen Verfahren sowie b) heute im mündlichen Verfahren dargestellt worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen weiter in drei Minuten. – Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 10.55 Uhr