



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

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

Teduglutid

Vom 19. Februar 2015

Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	8
4. Verfahrensablauf .....	8
5. Beschluss .....	10
6. Anhang .....	17
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	17
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>21</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	22
2. Bewertungsentscheidung .....	22
2.1 Nutzenbewertung .....	22
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....	22
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	22
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23
2.1.4 Therapiekosten .....	23
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>24</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	25
3. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	28
4. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	29
5. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	29
6. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	30
7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	31
7.1 Stellungnahme der NPS Pharma Deutschland GmbH .....	31

7.2	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	89
7.3	Stellungnahme der Koordinationsstelle Kurzdarmsyndrom GmbH .....	94
7.4	Stellungnahme Professor Georg Lamprecht.....	102
7.5	Stellungnahme Dr. Ulrich Frank Pape .....	110
7.6	Stellungnahme Dr. med. Ulrike von Arnim.....	120
7.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten .....	126
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>136</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>136</b>

## **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 Halbs. 1 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 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 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 Apothekenverkaufspreisen 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Teduglutid ist der 1. September 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Teduglutid zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms 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 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 (IQWiG G14-10) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 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 Methoden<sup>1</sup> 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

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Studien CL0600-020 (STEPS), CL0600-004 und der offenen nicht placebokontrollierten Verlängerungsstudien CL0600-021 (STEPS-2) und CL0600-005 vor. Die CL0600-020 wird von der EMA als zentrale Studie zur Wirksamkeit von Teduglutid angesehen. In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie wurden Patienten mit Kurzdarmsyndrom über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersucht. Patienten wurden in eine Interventionsgruppe mit Teduglutid und eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Die zeitlich früher durchgeführte randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie CL0600-004 hatte ein dreiarmliges Design mit zwei verschiedenen Dosierungen (0,1 mg/kg/Tag und 0,05 mg/kg/Tag) von Teduglutid und einem Placebo-Arm und sollte primär die Wirksamkeit der höheren Dosierung über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studie werden nachfolgend ergänzend dargestellt, wobei sich die Angaben der Interventionsgruppe lediglich auf die zugelassene Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag beziehen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden somit die Ergebnisse beider Studien zugrunde gelegt.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Teduglutid wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Teduglutid 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 gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studien CL0600-020 und CL0600-004 auf Endpunktebene dargestellt.

#### **Mortalität**

In beiden Studien traten keine Todesfälle auf. Daher kann hinsichtlich der Mortalität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

#### **Morbidität**

##### *Response*

Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung (pE) in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline. In der Interventionsgruppe waren ca. 63 % der Patienten Responder, in der Kontrollgruppe ca. 30 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid ( $p = 0,002$ ).

##### *Kategorisierte Response*

Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 war die kategorisierte Response, ein Score in dem frühere, dauerhaftere und größere Reduktion der pE zu höheren (d.h. besseren) Werten führt. Das Studienprotokoll sah eine hierarchische Testprozedur vor; sodass zunächst die höhere Dosierung (0,10 mg/kg/Tag) gegen Placebo getestet werden sollte und sofern dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war, keine weiteren Tests vorgesehen waren. Der Unterschied zwischen Teduglutid 0,10 mg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch nicht signifikant. Der statistisch signifikante Unterschied ( $p = 0,007$ ) zwischen der Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag und der Kontrollgruppe ist somit lediglich als explorativ zu betrachten. Angaben zu minimaler klinisch relevanter Differenz (MID) für diesen Endpunkt liegen nicht vor.

##### *Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung*

Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die dauerhaft auf pE 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 pE und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.

Ein komplettes Absetzen der pE konnte in Studie CL0600-020 weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe erreicht werden.

In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE völlig absetzen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation für den Endpunkt „Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

#### *Verkürzte pE um mindestens einen Tag pro Woche*

Die Anzahl der Patienten wurde erfasst, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte. In Studie CL0600-020 erreichten unter Teduglutid mehr Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der pE um mindestens einen Tag (21 (48,8 %) versus 9 (20,9 %);  $p = 0,008$ ). In Studie CL0600-004 wurde keine statistische Signifikanz erreicht.

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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo.

In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen.

#### **Lebensqualität**

In Studie CL0600-020 wurde die Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Instrument Short Bowel Syndrom – Quality of Life (SBS-QoL) erfasst. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

In Studie CL0600-004 wurde die Lebensqualität mit dem generischen Fragebogen 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) erfasst. Es gab nach 24 Wochen weder auf einer der Subskalen noch auf einer der beiden Summenskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) wurde als krankheitsspezifisches Messinstrument in der Studie CL0600-004 eingesetzt. Es zeigte sich nach 24 Wochen auf keiner der vier Domänen des IBDQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

#### **Nebenwirkungen**

In Studie CL0600-020 wurden in der Interventionsgruppe von 83 % der Patienten UE berichtet, in der Kontrollgruppe von 79 %. Mindestens ein SUE wurde von 36 % der Patienten in der Interventions- und von 28 % in der Kontrollgruppe berichtet. In der Interventionsgruppe brachen zwei Patienten (5 %) die Behandlung aufgrund eines UE ab, in der Kontrollgruppe drei Patienten (7 %). Die häufigsten UE waren abdominale Schmerzen, Übelkeit, Stoma-Komplikationen, abdominale Distension, systemische Infektion des zentralvenösen Zugangs, periphere Ödeme, Infektion des Harntrakts, katheterassoziierte Infektion, Flatulenz, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen und Gewichtsabnahme.

In Studie CL0600-004 wurden in der Interventionsgruppe von 94 % der Patienten UE berichtet, in der Kontrollgruppe ebenfalls von 94 %. Mindestens ein SUE wurde von 37 % der Patienten in der Interventions- und von 31 % in der Kontrollgruppe berichtet. In der Interventionsgruppe brachen sechs Patienten (17 %) die Behandlung aufgrund eines UE ab, in der Kontrollgruppe ein Patient (6 %). Die häufigsten UE waren abdominale Schmerzen, abdominale Distension, Nasopharyngitis, Übelkeit, Erbrechen, Kathetersepsis, Infektion des Harntrakts, Fatigue und allgemeine katheterassoziierte UE.

Ein besonderes Augenmerk bei der Behandlung mit Teduglutid liegt nach Angaben der EMA auf der möglichen Entwicklung von Neoplasien. Die zwei placebokontrollierten Studien ergeben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko, wobei die geringe Fallzahl und die kurze Laufzeit der Studien zu berücksichtigen sind.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Morbidität und Lebensqualität unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen ergibt sich für Teduglutid eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Teduglutid fest.

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

Zielpopulation: ca. 1 100 bis 2 400 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation, auch unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens, nicht möglich.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Teduglutid sollte durch in der Therapie von Patienten mit Kurzdarmsyndrom erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Gastroenterologie) erfolgen.

Zu Beginn der Behandlung mit Teduglutid sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darm-  
polypen durchgeführt werden.

Während der ersten zwei Behandlungsjahre mit Teduglutid wird eine jährliche Nachfolgekoloskopie (oder ein anderes Bildgebungsverfahren) empfohlen. Weitere Koloskopie-Untersuchungen sollten im Mindestabstand von fünf Jahren wiederholt werden.

Anhand der Patientenmerkmale (z. B. Alter, zugrunde liegende Erkrankungen) sollte individuell bewertet werden, ob engmaschigere Kontrollen notwendig sind.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2015).

### Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Teduglutid wird die entsprechend der Fachinformation für Revestive® (Stand: Mai 2014) empfohlene Dosierung von einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 3,82 mg täglich) zugrunde gelegt.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Da bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in den Vergleichsarmen der Zulassungsstudien angewendeten Therapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden für Koloskopien sowie Entfernung von Darmpolypen abgebildet. Koloskopien zur Entfernung von Darmpolypen sind laut Fachinformation Revestive® bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Teduglutid sowie jährlich im Verlauf der Therapie während der ersten 2 Jahre und später in mindestens 5-jährigen Abständen durchzuführen.

Der einheitliche Gebührenordnungsmaßstab (EBM) beinhaltet als kurative Leistungen die Gebührenordnungsposition (GOP) 13421 „Zusatzpauschale Koloskopie“ und die GOP 13422 „Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie“. Zusätzliche Leistung(en) im Zusammenhang mit den GOP 13421 oder 13422 können über die GOP 13423 berechnet werden, sofern der obligate Leistungsinhalt erfüllt wird. Die Leistungen sind je Sitzung einmal berechnungsfähig.

Dazu kommt die histologische Untersuchung der entfernten Polypen (ebenfalls kurativ) GOP 19310. Diese GOP ist pro Polyp zu verstehen, sofern dieser homogen in seiner Struktur ist. Bei heterogenen Polypen kann diese Ziffer mehrfach pro Polyp abgerechnet werden. Gegebenenfalls sind zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen (IHC) notwendig. Diese sind noch nicht berücksichtigt.

Die Bewertung der Leistungen erfolgte bei dem Orientierungspunktwert des Jahres 2015 in Höhe von 10,2718 Cent.

### **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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. August 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. September 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Teduglutid ist der 1. September 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 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.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Januar 2015 3. Februar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. 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

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 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 5. Februar 2015 (BAnz AT 06.03.2015 B4), wie folgt zu ändern:

#### I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Teduglutid wie folgt ergänzt:

#### Teduglutid

Beschluss vom: 19. Februar 2015  
In Kraft getreten am: 19. Februar 2015  
BAnz AT 16.03.2015 B3

#### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Teduglutid (Revestive®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.

#### 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 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.

#### Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>

### Studie CL0600-020

Endpunkt	Interventionsgruppe (Teduglutid) N = 43 <sup>3</sup>	Kontrollgruppe (Placebo) N = 43 <sup>2</sup>	Intervention vs. Kontrolle
	n (%)	n (%)	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)			
<b>Morbidität</b>			
Response <sup>4</sup>	27 (62,8)	13 (30,2)	0,002
Absetzen der pE	Nicht erreicht		
Verkürzte pE um mindestens einen Tag pro Woche <sup>5</sup>	21 (48,8)	9 (20,9)	0,008
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
SBS-QoL	k. A.	k. A.	0,2268
<b>Nebenwirkungen<sup>6</sup></b>			
	n (%)	n (%)	OR [95 % KI]
UE	35 (83,3)	34 (79,1)	1,32 [0,44; 3,96]
SUE	15 (35,7)	12 (27,9)	1,44 [0,57; 3,59]
Abbruch wegen UE	2 (4,8)	3 (7,0)	0,67 [0,11; 4,21]
<b>Häufigste UE<sup>7</sup></b>			
Abdominale Schmerzen	13 (31,0)	10 (23,3)	k. A.
Übelkeit	12 (28,6)	8 (18,6)	k. A.
Stoma-Komplikationen	10 (23,8)	3 (7,0)	k. A.
Abdominale Distension	9 (21,4)	1 (2,3)	k. A.
Systemische Infektion zentralvenöser Zugang	7 (16,7)	7 (16,3)	k. A.
Periphere Ödeme	7 (16,7)	2 (4,7)	k. A.
Infektion Harntrakt	6 (14,3)	4 (9,3)	k. A.

2 Daten aus den Studien CL0600-020 (STEPS) und CL0600-004 aus der Nutzenbewertung des G-BA, dem Dossier und den Studienberichten.

3 Intention-to-treat-Population.

4 Responder sind Patienten mit mindestens einer 20%igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline.

5 Explorativer Endpunkt. N = 39 in beiden Gruppen.

6 Die Safety-Population umfasste 42 von 43 Patienten in der Teduglutid-Gruppe und 43 von 43 in der Placebo-Gruppe.

7 ≥ 10 % in einer der Gruppen.

<b>Endpunkt</b>	<b>Interventionsgruppe (Teduglutid) N = 43<sup>3</sup></b>	<b>Kontrollgruppe (Placebo) N = 43<sup>2</sup></b>	<b>Intervention vs. Kontrolle</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
Infektion katheteras- soziiert	5 (11,9)	1 (2,3)	k. A.
Flatulenz	5 (11,9)	3 (7,0)	k. A.
Erbrechen	5 (11,9)	4 (9,3)	k. A.
Diarrhoe	3 (7,1)	5 (11,6)	k. A.
Kopfschmerzen	2 (4,8)	7 (16,3)	k. A.
Gewichtsabnahme	1 (2,4)	6 (14,0)	k. A.

**Studie CL0600-004<sup>8</sup>**

Endpunkt	Interventionsgruppe (Teduglutid) N = 35 <sup>2</sup>	Kontrollgruppe (Placebo) N = 16 <sup>2</sup>	Intervention vs. Kontrolle
	n (%)	n (%)	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)			
<b>Morbidität</b>			
Kategorisierte Response Score:			
0	19 (54,3)	15 (93,8)	0,007
1	6 (17,1)	0	
2	6 (17,1)	1 (6,3)	
3	0	0	
4	2 (5,7)	0	
5	2 (5,7)	0	
Absetzen der pE	2 (5,7)	0	0,57
Verkürzte pE um mindestens einen Tag pro Woche	11 (31,4)	4 (25,0)	0,749
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
SF-36 (Veränderung)			
PCS	1,08	0,68	0,1233
MCS	-1,53	-2,04	0,6029
IBDQ (Differenz)	-0,98		0,9093
<b>Nebenwirkungen</b>			
	n (%)	n (%)	OR [95 % KI]
UE	33 (94,3)	15 (93,8)	1,10 [0,09; 13,09]
SUE	13 (37,1)	5 (31,3)	1,30 [0,37; 4,58]
Abbruch wegen UE	6 (17,1)	1 (6,3)	3,10 [0,34; 28,20]
Häufigste UE <sup>6</sup>			
Kopfschmerzen	9 (25,7)	1 (6,3)	k. A.
Abdominale Schmerzen	7 (20,0)	2 (12,5)	k. A.
Abdominale Disten- sion	6 (17,1)	0	k. A.
Nasopharyngitis	6 (17,1)	2 (12,5)	k. A.
Übelkeit	5 (14,3)	4 (25,0)	k. A.

<sup>8</sup> Es wurde nur die Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid gemäß Fachinformation berücksichtigt.

Erbrechen	4 (11,4)	2 (12,5)	k. A.
Kathetersepsis	4 (11,4)	2 (12,5)	k. A.
Infektion Harntrakt	3 (8,6)	3 (18,8)	k. A.
Fatigue	1 (2,9)	2 (12,5)	k. A.
Katheterassoziierte UE allgemein	1 (2,9)	3 (18,8)	k. A.

Verwendete Abkürzungen: IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MCS = Mental Component Score; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; OR = Odds Ratio; PCS = Physical Component Score; pE = parenterale Ernährung; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey; SBS-QoL = Short Bowel Syndrom Quality of Life; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

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

Zielpopulation: ca. 1 100 bis 2 400 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Teduglutid (Revestive®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Januar 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002345/WC500132926.pdf](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 sollte durch in der Therapie von Patienten mit Kurzdarmsyndrom erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Gastroenterologie) erfolgen.

Zu Beginn der Behandlung mit Teduglutid sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darm-  
polypen durchgeführt werden.

Während der ersten zwei Behandlungsjahre mit Teduglutid wird eine jährliche Nachfolge-  
koloskopie (oder ein anderes Bildgebungsverfahren) empfohlen. Weitere Koloskopie-  
Untersuchungen sollten im Mindestabstand von fünf Jahren wiederholt werden.

Anhand der Patientenmerkmale (z. B. Alter, zugrunde liegende Erkrankungen) sollte indivi-  
duell bewertet werden, ob engmaschigere Kontrollen notwendig sind.

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

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

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke <sup>9</sup>	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Teduglutid	5 mg	28 x 5 mg	1 825 mg

##### Kosten:

##### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Teduglutid	28 233,71 €	26 622,78 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 1 609,16 € <sup>11</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2015

##### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit <sup>12</sup>	Anzahl pro Patient pro Jahr
Teduglutid	<u>Koloskopie:</u>		Vor Beginn der Behandlung sowie jährlich im Verlauf der Therapie während der ersten 2 Jahre und später in mindestens 5-jährigen Abständen
	Zusatzpauschale Koloskopie GOP 13421 <sup>13</sup>	181,40 €	
	Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie GOP 13422 <sup>12</sup>	110,94 €	
	Zusätzliche Leistungen im Zusammenhang mit Koloskopie oder (Teil-)Koloskopie GOP 13423	26,91 €	

<sup>9</sup> Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung beträgt bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013) 3,82 mg täglich.

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>11</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>12</sup> Gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM). Orientierungspunktwert des Jahres 2015: 10,2718 Cent.

<sup>13</sup> Entweder GOP 13421 oder GOP 13422.

	<u>Histologische Untersuchung der Polypen</u> GOP19310 <sup>14</sup>	8,53 €	
--	---	--------	--

GOP = Gebührenordnungsposition

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Teduglutid	347 046,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Koloskopie

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>14</sup> Die GOP ist pro Polyp, sofern dieser homogen in seiner Struktur ist. Bei heterogenen Polypen kann diese Ziffer mehrfach pro Polyp abgerechnet werden. Gegebenenfalls sind zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen (IHC) notwendig. Diese sind noch nicht berücksichtigt.

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im 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**

**Vom 19. Februar 2015**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 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 5. Februar 2015 (BAnz AT 06.03.2015 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Teduglutid wie folgt ergänzt:

**Teduglutid**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Teduglutid (Revestive<sup>®</sup>) 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.

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 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.

Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Studie CL0600-020

Endpunkt	Interventionsgruppe (Teduglutid) N = 43 <sup>2</sup>	Kontrollgruppe (Placebo) N = 43 <sup>2</sup>	Intervention vs. Kontrolle
	n (%)	n (%)	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)			
<b>Morbidität</b>			
Response <sup>3</sup>	27 (62,8)	13 (30,2)	0,002
Absetzen der pE	Nicht erreicht		
Verkürzte pE um mindestens einen Tag pro Woche <sup>4</sup>	21 (48,8)	9 (20,9)	0,008

<sup>1</sup> Daten aus den Studien CL0600-020 (STEPS) und CL0600-004 aus der Nutzenbewertung des G-BA, dem Dossier und den Studienberichten.

<sup>2</sup> Intention-to-treat-Population.

<sup>3</sup> Responder sind Patienten mit mindestens einer 20%igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline.

<sup>4</sup> Explorativer Endpunkt. N = 39 in beiden Gruppen.



Endpunkt	Interventionsgruppe (Teduglutid) N = 43 <sup>2</sup>	Kontrollgruppe (Placebo) N = 43 <sup>2</sup>	Intervention vs. Kontrolle
	n (%)	n (%)	p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
SBS-QoL	k. A.	k. A.	0,2268
<b>Nebenwirkungen<sup>5</sup></b>			
	n (%)	n (%)	OR [95 % KI]
UE	35 (83,3)	34 (79,1)	1,32 [0,44; 3,96]
SUE	15 (35,7)	12 (27,9)	1,44 [0,57; 3,59]
Abbruch wegen UE	2 (4,8)	3 (7,0)	0,67 [0,11; 4,21]
<b>Häufigste UE<sup>6</sup></b>			
Abdominale Schmerzen	13 (31,0)	10 (23,3)	k. A.
Übelkeit	12 (28,6)	8 (18,6)	k. A.
Stoma-Komplikationen	10 (23,8)	3 (7,0)	k. A.
Abdominale Distension	9 (21,4)	1 (2,3)	k. A.
Systemische Infektion zentralvenöser Zugang	7 (16,7)	7 (16,3)	k. A.
Periphere Ödeme	7 (16,7)	2 (4,7)	k. A.
Infektion Harntrakt	6 (14,3)	4 (9,3)	k. A.
Infektion katheterassoziiert	5 (11,9)	1 (2,3)	k. A.
Flatulenz	5 (11,9)	3 (7,0)	k. A.
Erbrechen	5 (11,9)	4 (9,3)	k. A.
Diarrhoe	3 (7,1)	5 (11,6)	k. A.
Kopfschmerzen	2 (4,8)	7 (16,3)	k. A.
Gewichtsabnahme	1 (2,4)	6 (14,0)	k. A.

Studie CL0600-004<sup>7</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe (Teduglutid) N = 35 <sup>2</sup>	Kontrollgruppe (Placebo) N = 16 <sup>2</sup>	Intervention vs. Kontrolle
	n (%)	n (%)	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)			
<b>Morbidität</b>			
Kategorisierte Response			
Score:			
0	19 (54,3)	15 (93,8)	0,007
1	6 (17,1)	0	
2	6 (17,1)	1 (6,3)	
3	0	0	
4	2 (5,7)	0	
5	2 (5,7)	0	
Absetzen der pE	2 (5,7)	0	0,57
Verkürzte pE um mindestens einen Tag pro Woche	11 (31,4)	4 (25,0)	0,749
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
SF-36 (Veränderung)			
PCS	1,08	0,68	0,1233
MCS	-1,53	-2,04	0,6029
IBDQ (Differenz)	-0,98		0,9093

<sup>5</sup> Die Safety-Population umfasste 42 von 43 Patienten in der Teduglutid-Gruppe und 43 von 43 in der Placebo-Gruppe.<sup>6</sup>  $\geq 10$  % in einer der Gruppen.<sup>7</sup> Es wurde nur die Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid gemäß Fachinformation berücksichtigt.



<b>Nebenwirkungen</b>			
	n (%)	n (%)	OR [95 % KI]
UE	33 (94,3)	15 (93,8)	1,10 [0,09; 13,09]
SUE	13 (37,1)	5 (31,3)	1,30 [0,37; 4,58]
Abbruch wegen UE	6 (17,1)	1 (6,3)	3,10 [0,34; 28,20]
<b>Häufigste UE<sup>6</sup></b>			
Kopfschmerzen	9 (25,7)	1 (6,3)	k. A.
Abdominale Schmerzen	7 (20,0)	2 (12,5)	k. A.
Abdominale Distension	6 (17,1)	0	k. A.
Nasopharyngitis	6 (17,1)	2 (12,5)	k. A.
Übelkeit	5 (14,3)	4 (25,0)	k. A.
Erbrechen	4 (11,4)	2 (12,5)	k. A.
Kathetersepsis	4 (11,4)	2 (12,5)	k. A.
Infektion Harntrakt	3 (8,6)	3 (18,8)	k. A.
Fatigue	1 (2,9)	2 (12,5)	k. A.
Katheterassoziierte UE allgemein	1 (2,9)	3 (18,8)	k. A.

Verwendete Abkürzungen: IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MCS = Mental Component Score; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; OR = Odds Ratio; PCS = Physical Component Score; pE = parenterale Ernährung; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey; SBS-QoL = Short Bowel Syndrom Quality of Life; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

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

Zielpopulation: ca. 1 100 bis 2 400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Teduglutid (Revestive<sup>®</sup>) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Januar 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002345/WC500132926.pdf](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 sollte durch in der Therapie von Patienten mit Kurzdarmsyndrom erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Gastroenterologie) erfolgen.

Zu Beginn der Behandlung mit Teduglutid sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden.

Während der ersten zwei Behandlungsjahre mit Teduglutid wird eine jährliche Nachfolgekoloskopie (oder ein anderes Bildgebungsverfahren) empfohlen. Weitere Koloskopie-Untersuchungen sollten im Mindestabstand von fünf Jahren wiederholt werden.

Anhand der Patientenmerkmale (z. B. Alter, zugrunde liegende Erkrankungen) sollte individuell bewertet werden, ob engmaschigere Kontrollen notwendig sind.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke <sup>8</sup>	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Teduglutid	5 mg	28 x 5 mg	1 825 mg

<sup>8</sup> Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Die Dosierung beträgt bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013) 3,82 mg täglich.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Teduglutid	28 233,71 €	26 622,78 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 1 609,16 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit <sup>11</sup>	Anzahl pro Patient pro Jahr
Teduglutid	Koloskopie:		Vor Beginn der Behandlung sowie jährlich im Verlauf der Therapie während der ersten 2 Jahre und später in mindestens 5-jährigen Abständen
	Zusatzpauschale Koloskopie GOP 13421 <sup>12</sup>	181,40 €	
	Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie GOP 13422 <sup>12</sup>	110,94 €	
	Zusätzliche Leistungen im Zusammenhang mit Koloskopie oder (Teil-)Koloskopie GOP 13423	26,91 €	
	Histologische Untersuchung der Polypen GOP19310 <sup>13</sup>	8,53 €	

GOP = Gebührenordnungsposition

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Teduglutid	347 046,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Koloskopie

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende  
Prof. Hecken<sup>9</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.<sup>11</sup> Gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM). Orientierungspunktwert des Jahres 2015: 10,2718 Cent.<sup>12</sup> Entweder GOP 13421 oder GOP 13422.<sup>13</sup> Die GOP ist pro Polyp, sofern dieser homogen in seiner Struktur ist. Bei heterogenen Polypen kann diese Ziffer mehrfach pro Polyp abgerechnet werden. Gegebenenfalls sind zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen (IHC) notwendig. Diese sind noch nicht berücksichtigt.**B. Bewertungsverfahren**

## **1. Bewertungsgrundlagen**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Teduglutid ist der 1. September 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Teduglutid zur Behandlung von Erwachsenen 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. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. September 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Teduglutid eingereicht.

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 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 (IQWiG G14-05) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Teduglutid nicht abgestellt.

## **2. Bewertungsentscheidung**

### **2.1 Nutzenbewertung**

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

#### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen 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 Patientengruppen"*

### **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.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Teduglutid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teduglutid

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Teduglutid
- **Handelsname:** Revestive®
- **Therapeutisches Gebiet:** Malabsorptionssyndrome (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** NPS Pharma Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-130)

- [Modul 1 \(128.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-629/2014-08-28_Modul1_Teduglutid.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-629/2014-08-28\\_Modul1\\_Teduglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-629/2014-08-28_Modul1_Teduglutid.pdf))
- [Modul 2 \(180.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-630/2014-08-28_Modul2_Teduglutid.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-630/2014-08-28\\_Modul2\\_Teduglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-630/2014-08-28_Modul2_Teduglutid.pdf))
- [Modul 3 \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-631/2014-08-08_Modul3A_Teduglutid.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-631/2014-08-08\\_Modul3A\\_Teduglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-631/2014-08-08_Modul3A_Teduglutid.pdf))
- [Modul 4 \(2.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-632/2014-08-28_Modul4A_Teduglutid.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-632/2014-08-28\\_Modul4A\\_Teduglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-632/2014-08-28_Modul4A_Teduglutid.pdf))

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(387.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-633/2014-12-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Teduglutid.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-633/2014-12-01\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Teduglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-633/2014-12-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Teduglutid.pdf))

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/133/>

01.12.2014

- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(116.7 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-834/2014-11-26\\_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG\\_Teduglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-834/2014-11-26_Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG_Teduglutid.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2014
- Mündliche Anhörung: 12.01.2015

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Teduglutid - 2014-09-01-D-130*

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/17-99-3529/2013-11-14\\_AnlIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-99-3529/2013-11-14_AnlIII_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 Ärztgesellschaften 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 **22.12.2014** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Teduglutid - 2014-09-01-D-130* zu richten. 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 VerIO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.01.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum **05.01.2015** unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Mitte Februar 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### 3. Ablauf der mündlichen Anhörung



## Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2015 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 05.01.2015

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

#### 4. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
NPS Pharma GmbH	22.01.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	18.12.2014
Koordinationsstelle Kurzdarmsyndrom GmbH	19.12.2014
Prof. Dr. med. G. Lamprecht Universitätsmedizin Rostock	21.12.2014
Dr. med. Ulrich-Frank Pape Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Charité Berlin	22.12.2014
Dr. med. Ulrike von Arnim Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg	22.12.2014
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	05.01.2015

#### 5. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
NPS Pharma GmbH	Hr. Dr. Goette
NPS Pharma GmbH	Hr. Dr. Jiresch
NPS Pharma GmbH	Hr. Dr. Hipp
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Hr. Dr. Rasch
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Fr. Orben
Koordinationsstelle Kurzdarmsyndrom GmbH	Fr. Klitzing-Wiest
Universitätsmedizin Rostock	Hr. Prof. Lamprecht
Medizinischen Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie Charité, Campus Mitte	Hr. Dr. Pape
Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg	Fr. Dr. von Arnim
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	Hr. Prof. Ott

## 6. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
NPS Pharma GmbH						
Hr. Dr. Goette	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Jiresch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Hipp	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Koordinierungsstelle Kurzdarmsyndrom GmbH						
Fr. Klitzing-Wiest	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Universitätsmedizin Rostock						
Hr. Prof. Lamprecht	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Medizinischen Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie Charité, Campus Mitte						
Hr. Dr. Pape	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg						
Fr. Dr. von Arnim	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten						
Hr. Prof. Ott	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

## 7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 7.1 Stellungnahme der NPS Pharma Deutschland GmbH

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Teduglutid/Revestive®
Stellungnahme von	<i>NPS Pharma Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: NPS Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
<p>Die am 1. Dezember 2014 veröffentlichte Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Wirkstoff Teduglutid unterscheidet sich gravierend von allen anderen bisher (Stand: 11. Dezember 2014) veröffentlichten, vom G-BA selber durchgeführten Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1. Abgleich der bisher veröffentlichten Nutzenbewertungen zu Orphan Drugs mit den Modulen 4 der Herstellerdossiers</p> <table border="1" data-bbox="138 798 1099 1377"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zulassungsstudien sind zulassungsbegründend</th> <th>Vollständige Endpunktliste</th> <th>Primäre, sekundäre und andere Endpunkte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Orphan Drug</td> <td>§</td> <td>\$</td> <td>&amp;</td> </tr> <tr> <td>Bosutinib</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin</td> <td>ja</td> <td>ja<sup>1</sup></td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Cabozatinib</td> <td>ja<sup>2</sup></td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Cholsäure</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Decitabin</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Elosulfase alfa</td> <td>ja<sup>3</sup></td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Ivacaftor</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Ivacaftor #</td> <td>ja</td> <td>ja<sup>4</sup></td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Macitentan</td> <td>ja<sup>2</sup></td> <td>ja<sup>1</sup></td> <td>ja</td> </tr> </tbody> </table>		Zulassungsstudien sind zulassungsbegründend	Vollständige Endpunktliste	Primäre, sekundäre und andere Endpunkte	Orphan Drug	§	\$	&	Bosutinib	ja	ja	ja	Brentuximab Vedotin	ja	ja <sup>1</sup>	ja	Cabozatinib	ja <sup>2</sup>	ja	ja	Cholsäure	ja	ja	ja	Decitabin	ja	ja	ja	Elosulfase alfa	ja <sup>3</sup>	ja	ja	Ivacaftor	ja	ja	ja	Ivacaftor #	ja	ja <sup>4</sup>	ja	Macitentan	ja <sup>2</sup>	ja <sup>1</sup>	ja	
	Zulassungsstudien sind zulassungsbegründend	Vollständige Endpunktliste	Primäre, sekundäre und andere Endpunkte																																										
Orphan Drug	§	\$	&																																										
Bosutinib	ja	ja	ja																																										
Brentuximab Vedotin	ja	ja <sup>1</sup>	ja																																										
Cabozatinib	ja <sup>2</sup>	ja	ja																																										
Cholsäure	ja	ja	ja																																										
Decitabin	ja	ja	ja																																										
Elosulfase alfa	ja <sup>3</sup>	ja	ja																																										
Ivacaftor	ja	ja	ja																																										
Ivacaftor #	ja	ja <sup>4</sup>	ja																																										
Macitentan	ja <sup>2</sup>	ja <sup>1</sup>	ja																																										

Stellungnehmer: NPS Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Obinutuzumab	ja <sup>2</sup>	ja	5
Pasireotid	ja <sup>2</sup>	ja	5
Pomalidomid	ja	ja	5
Ponatinib	ja	ja	5
Riociguat	ja	ja	ja
Ruxolitinib	ja <sup>2</sup>	ja	ja
Siltuximab	ja	ja <sup>1</sup>	5
Teduglutid	nein	nein	nein
<p># Neues Anwendungsgebiet</p> <p>§ Alle vom Hersteller genannten Zulassungsstudien wurden als zulassungsbe- gründend aufgeführt.</p> <p>\$ Alle vom Hersteller genannten Endpunkte wurden in der Studiencharakteri- sierung aufgelistet.</p> <p>&amp; Die Nutzenbewertung des G-BA nennt auch andere als primäre und sekun- däre Endpunkte.</p> <p>1 In die Nutzenbewertung des G-BA wurde mindestens ein Endpunkt einge- schlossen, der nicht im Herstellerdossier präsentiert wurde.</p> <p>2 In der Nutzenbewertung des G-BA wurde mindestens eine Studie als zulas- sungsbeurteilend benannt, die nicht im Herstellerdossier präsentiert wurde.</p> <p>3 In der Nutzenbewertung des G-BA wurden explizit Ergebnisse der Verlänge- rungsstudie der pivotalen Zulassungsstudie berücksichtigt.</p> <p>4 In die Nutzenbewertung des G-BA wurde mindestens ein Endpunkt einge- schlossen, der nicht vom Hersteller als patientenrelevant bezeichnet wurde.</p> <p>5 Im Herstellerdossier wurden keine anderen als primäre und sekundäre End- punkte genannt.</p>			

Stellungnehmer: NPS Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Referenzen: <a href="#">(1)</a>, <a href="#">(2)</a>, <a href="#">(3)</a>, <a href="#">(4)</a>, <a href="#">(5)</a>, <a href="#">(6)</a>, <a href="#">(7)</a>, <a href="#">(8)</a>, <a href="#">(9)</a>, <a href="#">(10)</a>, <a href="#">(11)</a>, <a href="#">(12)</a>, <a href="#">(13)</a>, <a href="#">(14)</a>, <a href="#">(15)</a>, <a href="#">(16)</a>, <a href="#">(17)</a>, <a href="#">(18)</a>, <a href="#">(19)</a>, <a href="#">(20)</a>, <a href="#">(21)</a>, <a href="#">(22)</a>, <a href="#">(23)</a>, <a href="#">(24)</a>, <a href="#">(25)</a>, <a href="#">(26)</a>, <a href="#">(27)</a>, <a href="#">(28)</a>, <a href="#">(29)</a>, <a href="#">(30)</a>, <a href="#">(31)</a>, <a href="#">(32)</a>, <a href="#">(33)</a>, <a href="#">(34)</a>, <a href="#">(35)</a>, <a href="#">(36)</a>, <a href="#">(37)</a></p> <p>Der G-BA fordert in <i>Anlage II.6: Modul 4 - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</i> in der Version vom 18.04.2013 zum 5. Kapitel seiner Verfahrensordnung (VerfO; <a href="#">(38)</a>), im Folgenden „Dossievorlage“ genannt, „... die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien) ...“ (Abschnitt 4.2.3.1 <i>Studien des pharmazeutischen Unternehmers</i>, Dossievorlage). Ausnahmslos alle im Herstellerdossier als Zulassungsstudien gekennzeichneten Studien wurden in den bisherigen Nutzenbewertungen des G-BA zu Orphan Drugs als zulassungsbegründend ausgewiesen. Darüber hinaus hat der G-BA in 5 von 16 Fällen die Liste der zulassungsbegründenden Studien eigenständig ergänzt (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu fehlen in der Nutzenbewertung zu Teduglutid in der Auflistung der zulassungsbegründenden Studien zwei von vier Zulassungsstudien.</p> <p>Zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien verlangt der G-BA eine Auflistung des primären Endpunkts und der patientenrelevanten sekundären Endpunkte (<i>Tabelle 4-5</i>, Dossievorlage). Tatsächlich werden in den Herstellerdossiers auch Endpunkte genannt, die explizit weder primäre noch sekundäre Studienendpunkte waren. In den bisherigen Nutzenbewertungen des G-BA zu Orphan Drugs wurden alle in den Herstellerdossiers aufgelistete-</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten Endpunkte zumindest in die Charakterisierung der jeweiligen Studie aufgenommen. Darüber hinaus hat der G-BA in drei Fällen die Liste der patientenrelevanten Endpunkte eigenständig ergänzt (Tabelle 1). Ausschlaggebend und der Intention der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V folgend ist also die Frage, ob es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, dessen Evaluation gemäß Studienprotokoll vorgesehen war. Im Gegensatz zur bisherigen Bewertungspraxis wird in der Nutzenbewertung zu Teduglutid der wichtige, explorative Wirksamkeitsendpunkt <i>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten parenteralen Ernährung [pE] nach 24 Wochen</i> gar nicht als Endpunkt der pivotalen Studie CL0600-020 (STEPS) erwähnt.</p>	<p>Siehe Antwort zu den spezifischen Anmerkungen zum Thema „Endpunkte“ ab Seite 44ff.</p>
<p>In der Nutzenbewertung des G-BA von Teduglutid werden die beiden randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studien STEPS und CL0600-004 gleichermaßen als pivotal bezeichnet (<a href="#">(37)</a>, S. 9, Zeile 15) und dann konsequent gleichberechtigt behandelt. Für die Sicherheitsanalyse ist die Gleichbehandlung dieser beiden Studien sinnvoll und zielführend.</p> <p>Dies gilt nicht für die Einbeziehung der Ergebnisse der Studie CL0600-004 in die Wirksamkeitsanalyse. Zum einen sah die European Medicines Agency (EMA) im Design der Studie CL0600-004 ein nicht vernachlässigbares Risiko für einen Fehler 2. Grades (<a href="#">(39)</a>, S. 48). Zum anderen ist von einer Protokoll-bedingten Limitierung der Teduglutid-Effekte in der Studie CL0600-004 auszugehen, da in STEPS die Reduktion der PE-Volumina früher, häufiger und schneller als in der Studie CL0600-004 erfolgen</p>	<p>Siehe Antwort zu den spezifischen Anmerkungen.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konnte <a href="#">(40)</a>. Folglich betrachtete die EMA die Studie CL0600-004 in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid nur als hypothesengenerierend (<a href="#">(39)</a>, S. 101), eine Bewertung, der sich NPS Pharma uneingeschränkt anschloss. Die Autoren stellen zwar in der Nutzenbewertung fest, dass „die Folgestudie CL0600-020 [...] sowohl vom pU als auch von der EMA als zentrale Studie zur Wirksamkeit von Teduglutid angesehen [wird]“ (<a href="#">(37)</a>, S. 30, Zeilen 32/33), teilen diese Einschätzung jedoch offensichtlich nicht, da in ihre Wirksamkeitsanalyse (<a href="#">(37)</a>, S. 31 ff.) Ergebnisse der Studie CL0600-004 gleichrangig einfließen. Dadurch ergibt sich für die Autoren die Notwendigkeit, den primären Endpunkt der Studie CL0600-004, die „Kategorisierte Response“, zu diskutieren, was nicht zuletzt wegen der fraglichen Patientenrelevanz dieses Endpunkts nicht zielführend ist.</p>	
<p>Auf Grundlage der Empfehlung der EMA erteilte die Europäische Kommission am 30. August 2012 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Revestive® in der gesamten Europäischen Union (EU). Mit der Empfehlung verband die EMA die Verpflichtung, die Langzeit-Verlängerungsstudie CL0600-021 (STEPS-2) nach Erteilung der Zulassung zu Ende zu führen und den finalen Studienbericht der EMA vorzulegen (<a href="#">(39)</a>, S. 105). STEPS-2 sollte offene Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid beantworten. NPS Pharma hat die bewusste Entscheidung getroffen, Revestive® erst nach Würdigung der vollständigen STEPS-2-Studienergebnisse durch die EMA in die EU einzuführen. Dadurch reflektiert nicht der EPAR (Stand: August 2012) die best verfügbare Evidenz und ihre aktuelle Bewertung durch die EMA,</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sondern die aktuell zugelassene Fachinformation (<a href="#">(41)</a>, Stand: August 2014). In der vorliegenden Nutzenbewertung des G-BA werden jedoch nur die STEPS-2-Studienergebnisse berücksichtigt, die der EMA aufgrund einer Zwischenauswertung (Datenstand: 30. Juni 2011) zur Erstellung des EPAR vorlagen.</p>	
<p>Der G-BA gibt im Abschnitt 4.3.1.3. <i>Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien</i> der Dossievorlage dezidiert vor, wie Ergebnisse für einzelne Endpunkte darzustellen sind:</p> <p><i>„Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>– Ergebnisse der ITT-Analyse</i></li><li><i>– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind</i></li><li><i>– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe</i></li><li><i>– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung</i></li><li><i>– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion</i></li><li><i>– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus</i></li><li><i>– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler</i></li><li><i>– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.“</i><p>Wie für andere Herstellerdossiers auch (<a href="#">6</a>), (<a href="#">12</a>), (<a href="#">30</a>), (<a href="#">29</a>), (<a href="#">34</a>) wurden daher die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko</p></li></ul>	

Stellungnehmer: NPS Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(RR) und Absolute Risikoreduktion (ARR) <i>post-hoc</i> für alle dichotomen Endpunkte berechnet. Obwohl diese vom G-BA geforderten Effektmaße im Herstellerdossier gerade auch für die Sicherheitsparameter angegeben wurden (<a href="#">(36)</a>, S. 100 – 104), wurden sie bei der Bewertung der Sicherheit vom G-BA nicht berücksichtigt.</p>	<p>Siehe Antwort zu den spezifischen Anmerkungen zum Thema „Nebenwirkungen“ ab Seite 67ff.</p>
<p>Weiterhin gibt der G-BA im Abschnitt 4.3.1.3. <i>Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien</i> der Dossievorlage dezidiert vor, wie bei Vorlage von Ergebnissen aus mehreren Studien zu verfahren ist:</p> <p><i>„Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.“</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Abschnitt 4.2.5.3 <i>Meta-Analysen</i> der Dossievorlage wird präzisiert, wie Meta-Analysen darzustellen sind:</p> <p><i>„Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.</i></p> <p><i>Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet werden.</i></p> <p><i>Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes <math>I^2</math> und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.“</i></p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sowohl für die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte wie für die Sicherheitsparameter wurden entsprechende Meta-Analysen der Studien STEPS und CL0600-004 durchgeführt, wobei wie vom G-BA gefordert im Dossier begründet wird, warum die Ergebnisse für die Wirksamkeitsanalyse nur kommentierenden, für die Sicherheitsanalyse aber belegenden Charakter haben. ((36), S. 100) Die Autoren berücksichtigen die Ergebnisse bei der Bewertung der Sicherheit nicht adäquat und kommen so zu einer nicht nachvollziehbaren Bewertung.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
9, Zeile 15 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Als zulassungsbegründend werden nur die beiden Phase-III-Studien STEPS (42) und CL0600-004 (43) genannt. Beide Studien werden als pivotal bezeichnet.</p> <p>Im Dossier werden in <i>Tabelle 4-22: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers</i> ((36), S. 50) neben den beiden o.g. Studien auch die offenen Phase-III-Langzeit-Verlängerungsstudien CL0600-021 (STEPS-2) (44) und CL0600-005 (45) als Zulassungsstudien im Sinne der VerfO G-BA ausgewiesen. Beide Verlängerungsstudien werden im European Public Assessment Report (EPAR) im Kapitel <i>Supportive study(ies)</i> vorgestellt ((39), S. 71 ff.) und wesentliche Studienergebnisse in der Produktinformation wiedergegeben (41).</p> <p>Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid ((39), S. 101) und bezeichnet in der Produktinformation nur STEPS als pivotale Studie (41).</p> <p>Der folgende Vorschlag reflektiert die tatsächlichen Wertigkeiten der Studien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Pivotale Studie</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Studien CL0600-020 (STEPS), CL0600-004 und der offenen nicht placebokontrollierten Verlängerungsstudien CL0600-021 (STEPS-2) und CL0600-005 vor. Die CL0600-020 wird von der EMA als zentrale Studie zur Wirksamkeit von Teduglutid angesehen. In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie wurden Patienten mit Kurzdarmsyndrom über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersucht. Patienten wurden in eine Interventionsgruppe mit Teduglutid und eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Die zeitlich früher durchgeführte randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie CL0600-004 hatte ein dreiarmliges Design mit zwei verschiedenen Dosierungen (0,1 mg/kg/Tag und 0,05 mg/kg/Tag) von Teduglutid und einem Placebo-Arm und sollte primär die Wirksamkeit der höheren Dosierung über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studie werden nachfolgend ergänzend dargestellt, wobei sich die Angaben der Interventionsgruppe lediglich auf die zugelassene Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag beziehen.</p> <p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden somit die Ergebnisse beider Studien (CL0600-020 (STEPS), CL0600-004) zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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"><li>• CL0600-020 (STEPS) ist eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die auf parenterale Ernährung angewiesen sind.</li></ul> <p>Supportive Studien</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• CL0600-004 ist eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die auf parenterale Ernährung angewiesen sind.</li><li>• CL0600-021 (STEPS-2) ist eine von der EMA geforderte, unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudie der Phase-III-Studie STEPS zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeit-Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die auf parenterale Ernährung angewiesen sind, mit Teduglutid.</li><li>• CL0600-005 ist eine unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudie der Phase-III-Studie CL0600-004 zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeit-Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die auf parenterale Ernährung angewiesen sind, mit Teduglutid.</li></ul>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
11 f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Aufzählung der relevanten Studienendpunkte in STEPS ist unvollständig. Es fehlt der Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“. Dieser Endpunkt wurde bereits in der ersten Fassung des Studienprotokolls zu STEPS vom 4. September 2008 unter 6.1 <i>Efficacy Evaluations</i> als explorativer Wirksamkeitsendpunkt beschrieben (<a href="#">(46)</a>, S. 28 von 66).</p> <p>Nach Maßgabe der EMA hat dieser Endpunkt eine hohe Patientenrelevanz: „<i>In fact the interim report from the long term follow up study CL0600-021 indicates a high frequency of subjects being able to reduce number of days on PN/i.v. by at least 1 day (a clinically relevant benefit for the patient) ...</i>“ (<a href="#">(39)</a>, S. 101) und „<i>The clinical relevance of the observed effect was, also backed by the positive effect on the exploratory endpoint “reduction in number of days with PN/i.v.”. One or more days without having to be chained to an i.v. line constitutes a real benefit for the patient.</i>“ (<a href="#">(39)</a>, S. 103).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>[S. 11, nach Zeile 9 einfügen]</p> <p>Ein explorativer Endpunkt der Studie war</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen</li> </ul> <p>[S. 12, in Tabelle 1 Beschriftung ergänzen]</p> <p>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorativer End-</p>	siehe nachfolgende Kommentare zu diesem Endpunkt.

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>punkt gemäß Studienprotokoll</p> <p>[S. 12, in Tabelle 1 in Zelle neben geänderter Beschriftung am Ende ergänzen]</p> <p><u>Explorativer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen</li> </ul>	
19, Zeile 11 ff.	<p>Anmerkungen:</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“ fehlt.</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt „Absolute Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline“ fehlt. Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden zwar, wenn auch in einem falschen Kontext, unter 2.6.1. <i>Responder</i> (<a href="#">37</a>), S. 23, Zeilen 22/23) genannt, weitere Angaben zu diesem patientenrelevanten Endpunkt fehlen aber an diversen Stellen.</p> <p>Wegen des in Bezug auf die Wirksamkeitsanalyse lediglich hypothesengenerierenden Charakters der Studie CL0600-004 und der fraglichen Patientenrelevanz des Endpunkts „Kategorisierte Response“ sollte dieser Endpunkt nicht im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer mindestens 20 %igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung</li> </ul>	<p><b>Es wurden die folgenden Endpunkte in der Kategorie Morbidität berücksichtigt:</b></p> <p><i>Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung (pE) in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline. In der Interventionsgruppe waren ca. 63 % der Patienten Responder, in der Kontrollgruppe ca. 30 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid (<math>p = 0,002</math>).</p> <p><i>Kategorisierte Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 war die kategorisierte Response, ein Score in dem frühere, dauerhaftere und größere Reduktion der pE zu höheren (d.h. besseren) Werten führt. Das Studienprotokoll sah eine hierarchische Testprozedur vor; sodass zunächst die höhere Dosierung (0,10 mg/kg/Tag) gegen Placebo getestet werden sollte und sofern dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war, keine weiteren Tests vorgesehen waren. Der Unterschied zwischen Teduglutid 0,10 mg/kg/Tag vs. Placebo war</p>

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>in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline (Response, primärer Endpunkt aus CL0600-020)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen</li> <li>• Anzahl der Patienten mit vollständig abgesetzter pE</li> <li>• Absolute Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	<p>statistisch nicht signifikant. Der statistisch signifikante Unterschied (<math>p = 0,007</math>) zwischen der Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag und der Kontrollgruppe ist somit lediglich als explorativ zu betrachten.</p> <p>Angaben zu minimaler klinisch relevanter Differenz (MID) für diesen Endpunkt liegen nicht vor.</p> <p><i>Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung</i></p> <p>Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die dauerhaft auf pE 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 pE und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p> <p>Ein komplettes Absetzen der pE konnte in Studie CL0600-020 weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe erreicht werden.</p> <p>In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE völlig absetzen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.</p> <p>In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation für den Endpunkt „Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Verkürzte parenterale Ernährung (pE) um mindestens einen Tag pro Woche</i></p> <p>Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte. In Studie CL0600-020 erreichten unter Teduglutid mehr Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der pE um mindestens einen Tag (21 (48,8 %) versus 9 (20,9 %); p = 0,008). In Studie CL0600-004 wurde keine statistische Signifikanz erreicht.</p> <p>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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo. In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen.</p>
19, Zeilen 36/37	<p>Anmerkung: Der Satz „In Studie CL0600-004 wurde der primäre Endpunkt während der Studie geändert.“ ist überflüssig, wenn der primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 im Folgenden nicht mehr diskutiert wird.</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Satz „In Studie CL0600-004 wurde der primäre Endpunkt während der Studie geändert.“ ist zu streichen.</p>	
19, Zeilen 42 f.	<p>Anmerkung:</p> <p>In <i>Tabelle 8: Verzerrungspotential der Endpunkte bei Studie CL0600-020</i> fehlen Angaben für die Endpunkte „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“ und „Absolute Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline“.</p> <p>„Für die auf Veränderungen im Volumen der pE-bezogenen Endpunkte wird das Risiko einer Verzerrung durch Entblindung als eher gering eingeschätzt, da die Volumen Anpassung aufgrund eines objektiven, im Studienprotokoll definierten Algorithmus erfolgte.“ (<a href="#">(37)</a>, S. 30, Zeilen 21 ff.)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <a href="#">Tabelle-8_Neufassung.docx</a></p>	
20, Zeile 4	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Tabelle 9: Verzerrungspotential der Endpunkte bei Studie CL0600-004</i> enthält Angaben zu Wirksamkeitsendpunkten der Studie CL0600-004, die wegen des in dieser Hinsicht lediglich hypothesengenerierenden Charakters der Studie nicht bei der Nutzenbe-</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>wertung berücksichtigt werden sollten.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderungen:</i></p> <p>[Tabellenbezeichnung] Verzerrungspotential des Endpunktes Sicherheit bei Studie CL0600-004</p> <p>Angaben zu den Endpunkten „Kategorisierte Response“, „Absetzen der pE“ und Lebensqualität in Tabelle löschen.</p> <p>Beide Fußnoten löschen.</p>	
20, Zeile 18 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren schätzen die Qualität und Patientenrelevanz des primären Endpunktes von STEPS in <i>Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität</i> folgendermaßen ein: <i>„Die Volumenreduktion der pE ist ein Surrogatparameter. Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz und der Validität des Surrogatendpunktes kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden.“</i></p> <p>Diese Einschätzung steht im klaren Widerspruch zur EMA, die im Kapitel 2.5.4. <i>Conclusions on the clinical efficacy</i> (<a href="#">39</a>), S. 81) bilanziert: <i>„There was a statistically significantly higher fraction of teduglutide patients that achieved a 20 % (or greater) reduction in the PN/i.v. volume (primary efficacy endpoint) than in the placebo group. The results are robust and the clinical relevance of the primary efficacy endpoint is acknowledged; this clinical relevance was also confirmed by an ad-hoc expert group.“</i> Vor diesem Hintergrund darf der G-BA den primären Endpunkt von STEPS nicht als Surro-</p>	<p>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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>gatparameter unklarer Patientenrelevanz und Validität klassifizieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Volumenreduktion der pE ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant.</p>	
20	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren schreiben weiter in <i>Tabelle 10: Für die Definition des Ansprechens wird ein Schwellenwert von 20 % benutzt. Es ist unklar, ob dieser Schwellenwert tatsächlich im Sinne einer MID zu interpretieren ist.</i></p> <p>Die EMA bestätigt zumindest, dass das Erreichen einer Volumenreduktion der pE um 20 % klinisch relevant ist (<a href="#">(39)</a>, S. 81). Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die MID für eine prozentuale Senkung des pE-Volumens tatsächlich niedriger anzusetzen ist. 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, since for most patients having a baseline 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.“ (<a href="#">(46)</a>, S. 10).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><i>Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung (pE) in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline. In der Interventionsgruppe waren ca. 63 % der Patienten Responder, in der Kontrollgruppe ca. 30 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid (p = 0,002).</p> <p>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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
	Für die Definition des Ansprechens wird ein Schwellenwert von 20 % benutzt. Unabhängig davon, ob dieser Schwellenwert tatsächlich im Sinne einer MID zu interpretieren ist, ist ein Erreichen dieses Wertes klinisch relevant.	
20	<p>Anmerkung:</p> <p>Die „Kategorisierte Response“ war primärer Endpunkt der Studie CL0600-004 und einer der sekundären Wirksamkeitsendpunkte der pivotalen Studie STEPS.</p> <p>Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid ((39), S. 101).</p> <p>Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ist unklar.</p> <p>Eine weitere Darstellung und Diskussion des Endpunkts „Kategorisierte Response“ ist nicht sinnvoll.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In <i>Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität</i> Angaben zum Endpunkt „Kategorisierte Response“ löschen.</p>	<p><i>Kategorisierte Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 war die kategorisierte Response, ein Score in dem frühere, dauerhaftere und größere Reduktion der pE zu höheren (d.h. besseren) Werten führt. Das Studienprotokoll sah eine hierarchische Testprozedur vor; sodass zunächst die höhere Dosierung (0,10 mg/kg/Tag) gegen Placebo getestet werden sollte und sofern dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war, keine weiteren Tests vorgesehen waren. Der Unterschied zwischen Teduglutid 0,10 mg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch nicht signifikant. Der statistisch signifikante Unterschied (<math>p = 0,007</math>) zwischen der Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag und der Kontrollgruppe ist somit lediglich als explorativ zu betrachten.</p>

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)
20	<p>Anmerkung:</p> <p>In <i>Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität</i> fehlen Angaben zu den Endpunkten „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“ und „Absolute Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:  <a href="#">Tabelle-10_Neufassung.docx</a></p>	siehe vorherige Kommentare.
21, Zeile 6	<p>Anmerkung:</p> <p>In <i>Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität</i> werden auch die Lebensqualitäts-Endpunkte der Studie CL0600-004 beschrieben. Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid (<a href="#">(39)</a>, S. 101). Daher ist für die Kategorie Lebensqualität nur der Lebensqualitäts-Endpunkt der Studie STEPS relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:  <a href="#">Tabelle-11_Neufassung.docx</a></p>	<p><b>Lebensqualität</b></p> <p>In Studie CL0600-020 wurde die Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Instrument Short Bowel Syndrom – Quality of Life (SBS-QoL) erfasst. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p> <p>In Studie CL0600-004 wurde die Lebensqualität mit dem generischen Fragebogen 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) erfasst. Es gab nach 24 Wochen weder auf einer der Subskalen noch auf einer der beiden Summenskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p> <p>Der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) wurde als krankheitsspezifisches Messinstrument in der Studie CL0600-004 eingesetzt. Es zeigte sich nach 24 Wochen auf keiner der vier Do-</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
		mänen des IBDQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.
23, Zeile 10 f.	<p>Anmerkung: Der Satz „In die vorliegende Bewertung gehen die primären Endpunkte der Studien CL0600-020 und CL0600-004, das völlige Absetzen der pE, die Lebensqualität sowie die Sicherheit ein.“ trifft vor dem Hintergrund der o.g. Ausführungen nicht mehr vollständig zu.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In die vorliegende Bewertung gehen der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020, das völlige Absetzen der pE, der Gewinn pE-freier Tage, die absolute pE-Reduktion, die Lebensqualität sowie die Sicherheit ein.</p>	siehe vorherige Kommentare.
23, Zeile 22 f.	<p>Anmerkung: Die Klammerangaben „(mittlere Volumenreduktion Interventionsgruppe 32 % oder 4,4 l/Woche vs. Kontrollgruppe 21 % oder 2,3 l/Woche, <math>p &lt; 0,05</math>)“ gehören nicht zum primären Endpunkt Response, sondern zu den Wirksamkeitsendpunkten „Absolute und prozentuale Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der eingeklammerte Text „mittlere Volumenreduktion Interventionsgruppe 32 % oder 4,4 l/Woche vs. Kontrollgruppe 21 % oder 2,3</p>	<p><i>Response</i> Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung (pE) in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline. In der Interventionsgruppe waren ca. 63 % der Patienten Responder, in der Kontrollgruppe ca. 30 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid (<math>p = 0,002</math>).</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
	<i>l/Woche, p&lt;0,05“ ist an dieser Stelle zu streichen.</i>	
24, Zeilen 16 ff.	Anmerkung: Wegen des in Bezug auf die Wirksamkeitsanalyse lediglich hypothesengenerierenden Charakters der Studie CL0600-004 und der fraglichen Patientenrelevanz des Endpunkts „Kategorisierte Response“ sollte dieser Endpunkt nicht im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.  Vorgeschlagene Änderung: Das Kapitel 2.6.2. <i>Kategorisierte Response</i> ist zu streichen.	siehe vorherige Kommentare zu diesem Endpunkt.
24, Zeilen 41 ff.	Anmerkung: Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid ( <a href="#">(39)</a> , S. 101). Daher sind für die Wirksamkeitsanalyse nur die Ergebnisse der Studie STEPS relevant.  Vorgeschlagene Änderung: Die Sätze „ <i>In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE völlig absetzen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.</i> “ sind zu streichen.	Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Studien CL0600-020 (STEPS), CL0600-004 und der offenen nicht placebokontrollierten Verlängerungsstudien CL0600-021 (STEPS-2) und CL0600-005 vor. Die CL0600-020 wird von der EMA als zentrale Studie zur Wirksamkeit von Teduglutid angesehen. In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie wurden Patienten mit Kurzdarmsyndrom über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersucht. Patienten wurden in eine Interventionsgruppe mit Teduglutid und eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Die zeitlich früher durchgeführte randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie CL0600-004 hatte ein dreiarmliges Design

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>mit zwei verschiedenen Dosierungen (0,1 mg/kg/Tag und 0,05 mg/kg/Tag) von Teduglutid und einem Placebo-Arm und sollte primär die Wirksamkeit der höheren Dosierung über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studie werden nachfolgend ergänzend dargestellt, wobei sich die Angaben der Interventionsgruppe lediglich auf die zugelassene Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag beziehen.</p> <p><b>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden somit die Ergebnisse beider Studien (CL0600-020 (STEPS), CL0600-004) zugrunde gelegt.</b></p>
24/25	<p>Anmerkung:</p> <p>Es fehlen Angaben zum Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“.</p> <p>Die nach dem Statistischen Analyseplan durchgeführte, ursprüngliche Analyse dieses Endpunktes wurde in der Gruppe derjenigen Patienten aus der ITT-Population von STEPS durchgeführt, die die Behandlung abgeschlossen hatten, und umfasste damit sowohl in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe jeweils 39 Patienten (<a href="#">(39)</a>, S. 68). Auf Nachfrage der EMA wurde die Analyse auch für die vollständige ITT-Population durchgeführt. Hier zeigte sich wie in der Erstanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Teduglutid gegenüber Placebo: 21 (48,8 %) Patienten aus der Interventionsgruppe und 9 (20,9 %) Patienten aus der Kontrollgruppe erreichten diesen Endpunkt (p=0,008) (<a href="#">46</a>). Diese Zahlen werden auch in der aktuell zugelas-</p>	<p>siehe vorherige Kommentare zu diesem Endpunkt.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>senen Fachinformation genannt <a href="#">(41)</a>.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: [neu]</p> <p>2.6.x. Gewinn pE-freier Tage</p> <p>Der Gewinn pE-freier Tage war ein explorativer Wirksamkeitsendpunkt in STEPS, definiert als die Anzahl an Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen. 49 % der Patienten in der Interventionsgruppe und 21 % der Patienten in der Kontrollgruppe erreichten diesen Endpunkt (p=0,008, Tabelle 13a).</p> <p><a href="#">Tabelle-13a.docx</a></p>	
24/25	<p>Anmerkung:</p> <p>Es fehlen separate Angaben zum Endpunkt „Absolute Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline“. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden teilweise unter 2.6.1. <i>Response</i> wiedergegeben, was dem eigenständigen Charakter dieses Endpunkts aber nicht entspricht.</p> <p>Die entsprechenden Daten sind der Tabelle 11-8 des Studienberichts zu entnehmen <a href="#">(42)</a>.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: [neu]</p> <p>2.6.x. Absolute pE-Reduktion</p>	siehe Antwort zu den Endpunkten in der Kategorie Morbidität auf Seite 44ff.

Stellungnehmer: NPS Pharma 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 Absolute pE-Reduktion war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in STEPS, definiert als absolute Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline nach 24 Wochen. Die Behandlung mit Teduglutid resultierte innerhalb von 24 Wochen in einer Reduktion des pE-Bedarfs um 4,4 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 12,9 l in der Vorbehandlungsphase) in der Interventionsgruppe versus 2,3 l/Woche (im Vergleich zur Ausgangsmenge von 13,2 l in der Vorbehandlungsphase) in der Kontrollgruppe (<math>p &lt; 0,001</math>, Tabelle 13b).</p> <p><a href="#">Tabelle-13b.docx</a></p>	
25, Zeilen 10 ff.	<p>Anmerkung: Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid (<a href="#">(39)</a>, S. 101). Daher sind für die Wirksamkeitsanalyse nur die Ergebnisse der Studie STEPS relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die beiden letzten Absätze des Kapitels 2.6.4. <i>Lebensqualität</i> sind zu streichen.</p>	<p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden somit die Ergebnisse beider Studien (CL0600-020 (STEPS), CL0600-004) zugrunde gelegt.</p> <p>Siehe Ausführungen zum Endpunkt „Lebensqualität“ auf Seite 51.</p>
27, Zeilen 14 f.	<p>Anmerkung: In <i>Tabelle 17: Ergebnisse zu UE – Studie CL0600-004</i> ist die Größe der Safety-Population mit <math>N=41</math> falsch angegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <math>N=51</math></p>	<p>In dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die korrekten Patientenzahlen abgebildet: Die Safety-Population umfasste 35 Patienten in der Teduglutid-Gruppe und 16 in der Placebo-Gruppe (<math>n=51</math>).</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
30, Zeile 41	<p>Anmerkung: In Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid wertet die EMA die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend ((39), S. 101). Daher ist folgender Passus klarer zu formulieren: <i>„Neben diesem Abweichen vom statistischen Analyseplan sowie einer kleinen Fallzahl wurde in dieser Studie der primäre Endpunkt im fortgeschrittenen Stadium der Studiendurchführung geändert (s.u.). Die Ergebnisse der Studie CL0600-004 sind somit mit Vorsicht zu interpretieren.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Neben diesem Abweichen vom statistischen Analyseplan sowie einer kleinen Fallzahl wurde in dieser Studie der primäre Endpunkt im fortgeschrittenen Stadium der Studiendurchführung geändert. Die Ergebnisse der Studie CL0600-004 werden daher nur in der Sicherheitsanalyse berücksichtigt, während sie für die Wirksamkeitsanalyse irrelevant sind.</p>	<p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden somit die Ergebnisse beider Studien (CL0600-020 (STEPS), CL0600-004) zugrunde gelegt.</p>
31, Zeile 26	<p>Anmerkung: Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid ((39), S. 101). Daher sind für die Wirksamkeitsanalyse nur die Ergebnisse der Studie STEPS relevant, so dass nur der primäre Endpunkt von STEPS zu diskutieren ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Primärer Endpunkt</p>	<p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden somit die Ergebnisse beider Studien (CL0600-020 (STEPS), CL0600-004) zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
31, Zeile 34 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid (<a href="#">(39)</a>, S. 101). Daher sind für die Wirksamkeitsanalyse nur die Ergebnisse der Studie STEPS relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Satz „Der Subgruppeneffekt bezüglich der Patienten mit Ileozökalklappe zeigt sich nicht in Studie CL0600-004, für Patienten mit niedrigem pE-Volumen zu Baseline in Studie CL0600-004 sind keine Ergebnisse berichtet.“ ist zu streichen.</p>	<p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden somit die Ergebnisse beider Studien (CL0600-020 (STEPS), CL0600-004) zugrunde gelegt.</p>
31, Zeile 38 f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Entscheidend für die Wahl des 20 % <i>cut offs</i> zur Definition der Response 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, since for most patients having a baseline 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.“ (<a href="#">(46)</a>, S. 10)</p> <p>Damit ist eine Begründung für die Wahl des <i>cut offs</i> gegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU begründet die Wahl des 20 % <i>cut offs</i> zur Definition der</p>	<p>siehe vorherige Kommentare zu diesem Endpunkt.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
	Response dergestalt, dass sich für Patienten mit einem hohen pE-Bedarf eine Reduktion des pE-Volumens um 20 % in einen infusionsfreien Tag pro Woche übersetzt.	
31, Zeile 41 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Autoren stellen ein Zitat aus dem EPAR grob sinnentstellend in einen sachlich falschen Kontext: „Zugleich schränkt die EMA aber die klinische Bedeutsamkeit der Ergebnisse ein mit dem Hinweis: „rather time of infusion than fluid volume is relevant for patients daily life and in this regard the evaluation of quality of life would be important“ ((39), S. 9).“</p> <p>Das Zitat stammt aus dem einführenden Kapitel des EPAR unter <i>Type of application and aspects on development</i> ((39), S. 9 f.) und steht am Ende eines Absatzes, der mit der eindeutigen Verortung dieses Satzes beginnt: „During the PA procedure 2003 the issues discussed were ...“ ((39), S. 9). Die Bemerkung „rather time of infusion than fluid volume is relevant for patients daily life and in this regard the evaluation of quality of life would be important“ spiegelt die im Verfahren der <i>Protocol Assistance</i> dokumentierten, anfänglichen Zweifel des CPMP an der Relevanz des vorgeschlagenen Endpunktes wieder, ohne dass dies im Übrigen zu einer Ablehnung des Endpunkts und damit einer Änderung des vorgeschlagenen Designs der ersten Phase-III-Studie CL0600-004 geführt hätte.</p> <p>Diese Bemerkung ist also mitnichten ein einschränkender Hinweis der EMA zur klinischen Bedeutsamkeit der Studienergebnisse, da die entsprechenden Studien zum Zeitpunkt der Formulierung dieses</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Satzes noch in der Planungsphase waren. Wie die EMA die klinische Bedeutsamkeit der Studienergebnisse tatsächlich bewertet, ist eindeutig im Kapitel 2.5.4. <i>Conclusions on the clinical efficacy</i> des EPAR festgehalten: <i>„There was a statistically significantly higher fraction of teduglutide patients that achieved a 20 % (or greater) reduction in the PN/i.v. volume (primary efficacy endpoint) than in the placebo group. The results are robust and the clinical relevance of the primary efficacy endpoint is acknowledged; this clinical relevance was also confirmed by an ad-hoc expert group.“</i> ((39), S. 81)</p> <p>An anderer Stelle im EPAR wird dargelegt, dass die Studienergebnisse von allen befragten Gruppen, i.e. Kliniker, Experten und Patientenvertreter, übereinstimmend als klinisch relevant betrachtet wurden: <i>„Overall, all clinicians as well as the experts including the patient representative were in agreement that the shown results are clinically relevant.“</i> ((39), 80).</p> <p>Gleichzeitig hebt die EMA im zusammenfassenden Kapitel 3. <i>Benefit-Risk Balance</i> die besondere Bedeutung des explorativen Endpunkts „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“ für die Würdigung der klinischen Relevanz des primären Endpunkts hervor: <i>„The primary efficacy endpoint (percentage of patients who achieve a 20% or greater reduction in weekly PN/i.v. volume at week 20 and 24) was considered clinically relevant by a group of experts in the field. The clinical relevance of the observed effect was, also backed by the positive effect on the exploratory endpoint “reduction in number of days with PN/i.v.”. One or more days without having to be chained to an i.v. line constitutes a real benefit for the patient.“</i> ((39), S. 103).</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Satz „Zugleich schränkt die EMA aber die klinische Bedeutung der Ergebnisse ein mit dem Hinweis: „rather time of infusion than fluid volume is relevant for patients daily life and in this regard the evaluation of quality of life would be important“ ((39), S. 9) ist zu streichen und sollte durch folgende Formulierung ersetzt werden:</p> <p>Zugleich betont die EMA die besondere Bedeutung des explorativen Endpunkts „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“ für die Würdigung der klinischen Relevanz des primären Endpunkts.</p>	<p>siehe vorherige Kommentare zu diesem Endpunkt.</p>
<p>31, Zeile 46 bis 32, Zeile 20</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid ((39), S. 101). Daher sind für die Wirksamkeitsanalyse nur die Ergebnisse der Studie STEPS relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ausführungen zum primären Endpunkt der Studie CL0600-004 sind zu streichen.</p>	<p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden somit die Ergebnisse beider Studien (CL0600-020 (STEPS), CL0600-004) zugrunde gelegt.</p>
<p>31/32</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Anders als zum Endpunkt „Völliges Absetzen der pE“ fehlen zum primären Endpunkt Aussagen zur Langzeit-Wirksamkeit von Teduglutid. Auf Grundlage des Studienberichts zur Langzeit-</p>	<p><i>Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung</i> Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die dauerhaft auf pE angewiesen</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Verlängerungsstudie STEPS-2 (44) hat die EMA folgende Aussagen zugelassen: „Dreißig (30) der 43 mit Revestive behandelten Patienten aus der Pivotalen Studie, die an der Verlängerungsstudie teilnahmen, wurden insgesamt 30 Monate lang behandelt. Hiervon erreichten 28 Patienten (93 %) eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 20 % oder mehr. Von den Patienten, die in der Pivotalen Studie auf die Behandlung angesprochen und die Verlängerungsstudie abgeschlossen hatten, sprachen 21 von 22 (96 %) Patienten nach einer zusätzlichen kontinuierlichen Behandlung von 2 Jahren weiterhin auf die Therapie mit Revestive an.“ (41).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>[Hinzufügen des folgenden Absatzes] An der unkontrollierten Langzeit-Verlängerungsstudie STEPS-2 (CL0600-021) nahmen 37 von 39 Patienten (97 %) aus der Interventionsgruppe von STEPS (CL0600-020) teil, die STEPS abgeschlossen hatten. Weitere 39 Patienten waren aus der STEPS-Kontrollgruppe und 12 waren Patienten, die bereits in STEPS aufgenommen, aber nicht randomisiert worden waren. 30 Patienten aus der STEPS-Interventionsgruppe wurden insgesamt 30 Monate lang mit Teduglutid behandelt. Hiervon erreichten 28 Patienten (93 %) eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 20 % oder mehr.</p>	<p>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 pE und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p> <p>Ein komplettes Absetzen der pE konnte in Studie CL0600-020 weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe erreicht werden.</p> <p>In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE völlig absetzen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.</p> <p>In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation für den Endpunkt „Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p>
32, Zeile 31 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid ((39), S.</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>101). Daher sind für die Wirksamkeitsanalyse nur die Ergebnisse der Studie STEPS relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Satz „In der Studie CL0600-004 konnten zwei Patienten der Interventionsgruppe die pE vollständig absetzen, der Unterschied zur Kontrollgruppe war nicht signifikant.“ ist zu streichen.</p>	siehe vorheriger Kommentar.
32, Zeile 35 ff.	<p>Anmerkung: Der Satz „An der unkontrollierten Follow-Up-Studie zu CL0600-020 nahmen 97 % der Patienten aus CL0600-020 teil, 37 von 42 Patienten der Interventionsgruppe und 39 von 43 Patienten der Kontrollgruppe.“ ist sachlich falsch. Da Eckdaten der Langzeit-Verlängerungsstudie STEPS-2 bereits in der Diskussion des primären Endpunkts von STEPS zu finden sein sollten, sind entsprechende Aussagen an dieser Stelle redundant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: [Modifikation des zweiten Absatzes unter „Völliges Absetzen der pE“:] In der unkontrollierten Langzeit-Verlängerungsstudie STEPS-2 konnten zehn Patienten aus der STEPS-Interventionsgruppe, zwei Patienten aus der STEPS-Kontrollgruppe und ein Patient, der nicht in STEPS randomisiert worden war, die pE vollständig absetzen. Die Spannweite der Behandlungsdauer bis zum völligen Absetzen der pE reichte von 12 bis 127 Wochen, der größte Teil der Patienten, bei denen die pE völlig abgesetzt werden konnte, wurde mindestens für ein Jahr mit Teduglutid behandelt.</p>	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
32/33  32, Zeile 48 f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Es fehlen Angaben zum Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“.</p> <p>Die Autoren weisen im einleitenden Satz der Diskussion des Wirksamkeitsendpunkts <i>Lebensqualität</i> auf den direkten Zusammenhang zwischen der pE-Volumenreduktion und dem Zeitgewinn für den Patienten hin: <i>„Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten unmittelbar einen Gewinn an Zeit ...“</i>. Der Gewinn an Zeit ist auch nach Maßgabe der jüngst publizierten S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen“ das für den Einsatz von Teduglutid entscheidende Therapieziel: <i>„Teduglutide (stabiles Analogon des Glucagon-like Peptid 2) sollte bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen mit dem Ziel eingesetzt werden, infusionsfreie Tage zu gewinnen.“</i> ((47), Empfehlung 36).</p> <p>Analog zum primären Endpunkt hält die EMA auch die STEPS-2-Ergebnisse zu diesem Endpunkt für bedeutsam: <i>„It is acknowledged that this study indicates that efficacy of teduglutide is maintained beyond 6 months and for at least 12 months. Moreover, the interim report from study CL0600-021 indicates a high frequency of subjects being able to reduce number of days on PN/i.v. by at least 1 day (a clinically relevant benefit for the patient) ...“</i> ((39), S. 77) und hat auf Grundlage des STEPS-2-Studienberichts (44) folgende Aussagen zugelassen: <i>„Am Ende der Studie erreichten 21 (70 %), 18 (60 %) und 18 (60 %) von den 30 Patienten, die die Studie ab-</i></p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>schlossen, eine Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung von 1, 2 bzw. 3 Tagen pro Woche.“ <a href="#">(41)</a>.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: [neu] Gewinn pE-freier Tage</p> <p>Der Gewinn pE-freier Tage ist ein unmittelbarer, patientenrelevanter Nutzen. In STEPS zeigte sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten der Intervention.</p> <p>Am Ende der unkontrollierten Langzeit-Verlängerungsstudie STEPS-2 erreichten 21 (70 %), 18 (60 %) und 18 (60 %) von den 30 Patienten aus der STEPS-Interventionsgruppe, die STEPS-2 abschlossen, eine Reduktion des pE-Bedarfs von 1, 2 bzw. 3 Tagen pro Woche.</p>	<p>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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo.</p>
32/33  32, Zeile 48 f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Es fehlen Angaben zum Endpunkt „Absolute Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline“.</p> <p>Die Autoren weisen im einleitenden Satz der Diskussion des Wirksamkeitsendpunkts <i>Lebensqualität</i> auf den direkten Zusammenhang zwischen der pE-Volumenreduktion und dem Zeitgewinn für den Patienten hin: <i>„Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten unmittelbar einen Gewinn an Zeit ...“</i>.</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Analog zum primären Endpunkt hält die EMA auch die STEPS-2-Ergebnisse zu diesem Endpunkt für bedeutsam, das sie auf Grundlage des STEPS-2-Studienberichts <a href="#">(44)</a> folgende Aussagen zugelassen hat: „Die mittlere Reduktion des Bedarfs an parenteraler Ernährung (n=30) lag bei 7,55 l/Woche (eine 65,6%ige Reduktion vom Ausgangswert).“ <a href="#">(41)</a>.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: [neu] Absolute pE-Reduktion</p> <p>Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten unmittelbar einen Gewinn an Zeit. Daher ist jede pE-Reduktion patientenrelevant. In STEPS zeigte sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention. Allerdings ist die klinische Relevanz des Effekts fraglich, da es keine MID für diesen Endpunkt gibt.</p> <p>Am Ende der unkontrollierten Langzeit-Verlängerungsstudie STEPS-2 erreichten die 30 Patienten aus der STEPS-Interventionsgruppe, die STEPS-2 abschlossen, eine Reduktion des pE-Bedarfs um durchschnittlich 7,6 l/Woche.</p>	<p>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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
33, Zeile 7 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die EMA wertet die Studie CL0600-004 lediglich als hypothesengenerierend in Bezug auf die Wirksamkeit von Teduglutid (<a href="#">(39)</a>, S. 101). Daher sind in für die Bewertung der Wirksamkeit von Teduglutid nur die Ergebnisse der Studie STEPS relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Der Absatz „In Studie CL0600-004 wurde die generische Lebensqualität mit dem SF-36 und die krankheitsspezifische Lebensqualität mit dem IBDQ erfasst. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Zudem ist der IBDQ nicht für die in der Studie untersuchte Indikation entwickelt worden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist somit fraglich.“ ist zu streichen.</i></p>	<p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden die Ergebnisse beider Studien (CL0600-020 (STEPS), CL0600-004) zugrunde gelegt.</p>
33, Zeile 24 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In der zusammenfassenden Einschätzung zur Sicherheit fehlt die bewertungsrelevante Aussage, dass Meta-Analysen der Studien STEPS und CL0600-004 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Teduglutid und Placebo in Bezug auf irgendeinen relevanten Sicherheitsparameter zeigten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>[neu einzufügen an das Ende des ersten Absatzes]</p> <p>Die zusammengefassten Inzidenzen unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE und von Abbrüchen aufgrund von UE</p>	<p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>In Studie CL0600-020 wurden in der Interventionsgruppe von 83 % der Patienten UE berichtet, in der Kontrollgruppe von 79 %. Mindestens ein SUE wurde von 36 % der Patienten in der Interventions- und von 28 % in der Kontrollgruppe berichtet. In der Interventionsgruppe brachen zwei Patienten (5 %) die Behandlung aufgrund eines UE ab, in der Kontrollgruppe drei Patienten (7 %). Die häufigsten UE waren abdominale Schmerzen, Übelkeit, Stomakomplikationen, abdominale Distension, systemische Infektion des zentralvenösen Zugangs, periphere Ödeme, Infektion des Harntrakts, katheterassoziierte Infektion, Flatulenz, Erbrechen, Diarrhoe,</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>waren unter Teduglutid höher als unter Placebo. Meta-Analysen zeigten jedoch, dass es für keinen dieser Sicherheitsparameter einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Teduglutid und Placebo gibt.</p>	<p>Kopfschmerzen und Gewichtsabnahme.</p> <p>In Studie CL0600-004 wurden in der Interventionsgruppe von 94 % der Patienten UE berichtet, in der Kontrollgruppe ebenfalls von 94 %. Mindestens ein SUE wurde von 37 % der Patienten in der Interventions- und von 31 % in der Kontrollgruppe berichtet. In der Interventionsgruppe brachen sechs Patienten (17 %) die Behandlung aufgrund eines UE ab, in der Kontrollgruppe ein Patient (6 %). Die häufigsten UE waren abdominale Schmerzen, abdominale Distension, Nasopharyngitis, Übelkeit, Erbrechen, Kathetersepsis, Infektion des Harntrakts, Fatigue und allgemeine katheterassoziierte UE.</p> <p>Ein besonderes Augenmerk bei der Behandlung mit Teduglutid liegt nach Angaben der EMA auf der möglichen Entwicklung von Neoplasien. Die zwei placebokontrollierten Studien ergeben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko, wobei die geringe Fallzahl und die kurze Laufzeit der Studien zu berücksichtigen sind.</p>
33, Zeile 31 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Den weitaus größten Raum in der zusammenfassenden Einschätzung zur Sicherheit nimmt die Diskussion des kanzerogenen Risikos ein, wobei insbesondere auf potenziell relevante Signale aus der Langzeit-Verlängerungsstudie STEPS-2 und Befunde aus Tierstudien Bezug genommen wird. In diesem Zusammenhang ist die im EPAR wiedergegebene Einschätzung von Experten bedeutsam, dass Teduglutid möglicherweise das Tumorwachstum befördert, es</p>	<p>siehe vorheriger Kommentar zu Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>jedoch bisher keinen Hinweis darauf gibt, dass Teduglutid die Tumorbildung initiiert: „<i>With regards to the potential tumor promoting effect and the effect on average CRP/potential CV risk the experts acknowledged the uncertainty with regards to the additional effect of the compound but noted that growth might have been accelerated by teduglutide but an effect on initiating tumors was not shown by the data.</i>“ ((39), S. 92).</p> <p>Tatsächlich liefern erste Versorgungsdaten über 600 Patientenjahre aus den USA, wo Teduglutid unter dem Handelsnamen Gattex® seit Beginn 2013 für die Behandlung von KDS-Patienten eingesetzt wird, auch kein Indiz für ein erhöhtes Kanzerogenitätsrisiko. Die aktuelle Gattex-Produktinformation ((48), Stand: Juni 2014) unterscheidet in den diesbezüglichen Warnhinweisen nicht von der Gattex-Produktinformation zum Zeitpunkt der Markteinführung ((36), Stand: Dezember 2012).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>[neuer Absatz nach Satzende in Zeile 43: „...ausgeschlossen werden.“]</p> <p>Die von der EMA hinzugezogenen Experten kamen zu der Einschätzung, dass Teduglutid möglicherweise das Tumorwachstum befördert, es jedoch bisher keinen Hinweis darauf gibt, dass Teduglutid die Tumorbildung initiiert. ((39), S. 92) Gleichwohl sollten „aufgrund des Wirkmechanismus von Teduglutid und Ergebnissen aus den Tierstudien (Entstehung von Adenomen bei Ratten) sowie der Notwendigkeit, das Medikament über einen langen Zeitraum (unter Umständen lebenslang) einzunehmen, mögliche kanzeroge-</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>ne Effekte nach der Zulassung beobachtet werden.“</i></p>	
33, Zeile 48 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Absatz <i>„Insgesamt hält die EMA den Umfang der vorgelegten Sicherheits-Daten und das Sicherheitsprofil von Teduglutid für akzeptabel für Behandlungen von bis zu 12 Monaten Dauer. Der pU wird zur Erfassung weiterer Sicherheitsdaten eine Langzeitbeobachtungsstudie durchführen sowie ein Register (International Short Bowel Syndrome Registry) einrichten.“</i> spiegelt den EPAR wieder und ist inhaltlich nicht mehr aktuell.</p> <p>Nach Vorlage des Studienberichts <a href="#">(44)</a> der mittlerweile abgeschlossenen und bereits teilweise publizierten <a href="#">(49)</a> Langzeit-Verlängerungsstudie STEPS-2 <a href="#">(44)</a> hat die EMA folgende Aussage zugelassen: <i>„Es wurden keine neuen Nebenwirkungen bei Patienten festgestellt, die 0,05 mg/kg/Tag Revestive für bis zu 30 Monate im Rahmen einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie erhielten.“</i> <a href="#">(41)</a>.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Insgesamt hält die EMA den Umfang der vorgelegten Sicherheits-Daten und das Sicherheitsprofil von Teduglutid für akzeptabel für Behandlungen von bis zu 30 Monaten Dauer. Der pU wird zur Erfassung weiterer Sicherheitsdaten ein Register (International Short Bowel Syndrome Registry) einrichten.</p>	



Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
	<a href="#">Tabelle-19_Neufassung.docx</a>	
IQWiG  <a href="#">(57)</a> 4, Zeile 32 f.	<p>Anmerkung:</p> <p>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“ <a href="#">(51)</a> aus dem Jahr 2009 gibt der G-BA aufgrund von epidemiologischen Daten zur heimparenteralen Ernährung (HPE) eine Prävalenz des KDS von ca. 10 pro 1 Million Einwohner an. In seiner Dossierbewertung zu Teduglutid stellt das IQWiG zutreffend fest, dass der G-BA an dieser Stelle keine Referenz für diese Abschätzung nennt, weshalb das IQWiG die dort gemachte Prävalenzangabe nicht in seine Berechnungen einbezieht.</p> <p>Der G-BA geht bei seiner Abschätzung von einer Prävalenz von HPE-abhängigen Patienten von 4 pro 1 Million Einwohner aus. Der zeitliche und inhaltliche Kontext verweist auf eine Publikation von Pironi et al. aus dem Jahr 2007 <a href="#">(52)</a>. Eine Auswertung der Registerdaten aus 16 der 20 italienischen Regionen ergab eine Prävalenz von 3,7 pro 1 Million für Erwachsene, die wegen eines chronischen Darmversagens benigner Ätiologie HPE-abhängig waren. Es ist plausibel anzunehmen, dass genau diese Patientengruppe der Zielpopulation von Teduglutid entspricht.</p> <p>Der Annual BANS Report 2011 <a href="#">(53)</a> weist für das Vereinigte Königreich vergleichbare Daten aus. Für HPE-abhängige Patienten wur-</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>de eine Punktprävalenz von 8,4 pro 1 Million Erwachsener ermittelt, wovon 58,9 % an einem KDS litten. Abzüglich der Patienten mit einer Strahlenenteritis (3,8 %) und einer akuten Krebserkrankung (7,8 %) ergibt sich aufgrund der Registerdaten eine Punktprävalenz für die Teduglutid-Zielpopulation von 4,4 pro 1 Million Erwachsener. Ein Abgleich mit den Daten von Home Care Unternehmen, die für die Versorgung von HPE-Patienten verantwortlich sind, zeigte allerdings, dass nur 53,5 % der HPE-Patienten gemeldet worden waren, so dass für die Teduglutid-Zielpopulation tatsächlich eine Prävalenz von 8,2 pro 1 Million Erwachsener anzunehmen ist.</p> <p>Auch für die Niederlande liegen aktuelle, registergestützte Daten vor <a href="#">(54)</a>. Für HPE-abhängige Patienten mit einem chronischen Darmversagen wird eine Prävalenz von 11,4 pro 1 Million Erwachsener angegeben. In 49 % der Fälle ist die HPE-Abhängigkeit auf ein KDS zurückzuführen, in 42 % der Fälle auf Motilitätsstörungen und in den verbleibenden 9 % der Fälle auf Enteropathien. Daraus ergibt sich für die die Teduglutid-Zielpopulation eine Prävalenz von 5,6 pro 1 Million Erwachsener, wobei hierin noch eine unbekannt Anzahl von KDS-Patienten mit einer malignen Ätiologie enthalten ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>[am Ende des ersten Absatzes hinzuzufügen] Es erscheint allerdings grundsätzlich sinnvoll, die Teduglutid-Zielpopulation mit der Gruppe der erwachsenen, dauerhaft HPE-abhängigen KDS-Patienten mit einer benignen Ätiologie gleichzusetzen. Hierzu liegen robuste, weil registergestützte Daten aus Italien, dem Vereinig-</p>	<p>siehe Kommentar zu Patientenzahlen auf Seite 80f.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
	ten Königreich und den Niederlanden vor, mit Prävalenzen für die Teduglutid-Zielpopulation von 3,7 (Italien), 5,6 (Niederlande) und 8,2 (Vereinigtes Königreich) pro 1 Million Erwachsener.	
IQWiG 4, Zeile 35 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stützt seine Überlegungen und Berechnungen ausschließlich auf die Angaben in der Quelle Websky et al. (2013; <a href="#">(55)</a>). Websky et al. gebührt unzweifelhaft das Verdienst, mit der von Ihnen durchgeführten Befragung einen höchst sinnvollen, lange überfälligen und methodisch schlüssigen Beitrag zur Beschreibung der Versorgungssituation von KDS-Patienten in Deutschland geleistet zu haben. Ein wichtiger Aspekt dieser Leistung war erkannt zu haben, dass es in Deutschland zum Zeitpunkt der Befragung im Jahr 2012 keinen Konsens über die Definition eines KDS gab - und noch gibt <a href="#">(59)</a>. Zur Verdeutlichung, dass die alte, rein strukturelle KDS-Definition einer Restdünndarmlänge von 100/150cm (s. Kommentar in S3-Leitlinie „<i>Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen</i>“, <a href="#">(47)</a>) nicht mehr anzuwenden war, gaben Websky et al. eine Definition des KDS als Erläuterung zur ersten von elf Fragen im zweiseitigen Antwortformular vor, das der Adressat eigenständig ausfüllen sollte <a href="#">(58)</a>; Adressaten waren ausschließlich Krankenhäuser mit chirurgischen, internistischen oder pädiatrischen Abteilungen. Unter der Frage, ob in der Einrichtung überhaupt KDS-Patienten betreut werden, stand wörtlich:</p> <p>„„Patienten mit Kurzdarmsyndrom“ werden hier definiert als alle</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Patienten, die dauerhaft auf parenterale (Heim-)Ernährung – auch Zusatzernährung oder i.v. Hydratation- angewiesen sind.“ und darunter:</i></p> <p><i>„„Betreuung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom“ wird hier definiert als:</i></p> <p><i>a) alle Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die aktuell von Ihnen betreut werden.</i></p> <p><i>b) Alle Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die in Ihrer Einrichtung betreut wurden und im letzten Kalenderjahr verstorben sind.“</i></p> <p>Die im Antwortformular gegebene KDS-Definition lässt die Interpretation zu, dass „alle Patienten die dauerhaft auf (heim-)parenterale Ernährung (auch i.v. Zusatzernährung oder Hydratation) angewiesen sind“ als Patienten mit Kurzdarmsyndrom anzusehen sind. Damit ist zumindest nicht auszuschließen, dass auch Patienten mit Motilitätsstörungen oder Enteropathien erfasst wurden <a href="#">(54)</a>.</p> <p>Die Einbeziehung chirurgischer Abteilungen und der explizite Hinweis, dass nicht nur aktuell betreute, sondern auch im letzten Kalenderjahr in der Einrichtung betreute und verstorbene KDS-Patienten relevant seien, legt die Vermutung nahe, dass auch Patienten mitgezählt wurden, die lediglich in einer unmittelbar postoperativen Situation auf parenterale Ernährung angewiesen waren.</p> <p>Ziel der Befragung war es offensichtlich nicht, innerhalb der dauerhaft auf pE angewiesenen Patienten zwischen denjenigen zu unterscheiden, deren intestinale Adaptationsphase nach einem chirurgischen Eingriff noch nicht abgeschlossen, deren pE-Bedarf also mit</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Maßnahmen der intestinalen Rehabilitation noch zu senken ist, und solchen Patienten mit abgeschlossener Adaptationsphase, die im Sinne der aktuellen S3-Leitlinie ein stabil infusionspflichtiges Darmversagen haben, mithin der Teduglutid-Zielpopulation entsprechen. Die Arbeit von Amiot et al. (2013) <a href="#">(60)</a> erbrachte den unerwarteten Befund, dass auch noch nach fünf Jahren ein signifikanter Anteil an Patienten mit bereits etablierten Maßnahmen der intestinalen Rehabilitation vollständig von einer pE entwöhnt werden kann. Daher ist die von Websky et al. (2013) <a href="#">(55)</a> ermittelte Prävalenz von KDS-Patienten nicht mit der Prävalenz von KDS-Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen gleichzusetzen.</p> <p>Die von Websky et al. ermittelte KDS-Prävalenz von 34 pro 1 Million Einwohner in Deutschland ist im Übrigen sogar höher als die KDS-Prävalenz in Dänemark (30 pro 1 Million Einwohner), das im Gegensatz zu Deutschland über ein hochstrukturiertes, etabliertes Versorgungssystem für KDS-Patienten verfügt <a href="#">(56)</a>.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Satz „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.“ wird ersetzt durch die Sätze:</p> <p>„Patienten mit Kurzdarmsyndrom“ wurden in dieser Studie definiert als „alle Patienten, die dauerhaft auf parenterale (Heim-)Ernährung –auch Zusatzernährung oder i.v. Hydratation- angewiesen sind.“ Hierbei wurden alle KDS-Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Befragung in der Einrichtung betreut wurden oder im Ka-</p>	<p>siehe Kommentar zu Patientenzahlen auf Seite 80f.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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)
	lenderjahr vor der Befragung in der Einrichtung betreut worden und verstorben waren.	
IQWiG 5, Zeile 23 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Wie bereits ausgeführt erscheint es grundsätzlich sinnvoll, die Teduglutid-Zielpopulation mit der Gruppe der erwachsenen, dauerhaft HPE-abhängigen KDS-Patienten mit einer benignen Ätiologie gleichzusetzen. Hierzu liegen robuste, weil registergestützte Daten aus Italien, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden vor, die in Ermangelung deutscher Daten als Anhaltspunkte für die Abschätzung der Größe der Teduglutid-Zielpopulation dienen können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>[am Ende des Absatzes hinzuzufügen] Ein weiterer sinnvoller Ansatz zur Bestimmung der Zielpopulation von Teduglutid ist die Frage nach der Prävalenz erwachsener, dauerhaft HPE-abhängiger KDS-Patienten mit einer benignen Ätiologie. Für Deutschland liegen solche Daten nicht vor, jedoch für die vergleichbaren europäischen Länder Vereinigtes Königreich, die Niederlande und Italien.</p>	siehe Kommentar zu Patientenzahlen auf Seite 80f.
IQWiG 5, Zeile 28 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt zutreffend fest: <i>„Die Annahme des pU, dass sich die Prävalenz des Kurzdarmsyndroms unter Kindern und Jugendlichen genauso verhält wie unter Erwachsenen, ist fraglich. Jedoch hat dies vermutlich eine geringe Auswirkung auf die Berechnung.“</i></p> <p>Eine Nachbetrachtung dieses Aspekts legt den Schluss nahe, dass es sehr wohl Prävalenzunterschiede gibt, die für die Berechnung der Größe der Teduglutid-Zielpopulation relevant sind.</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Nach Websky et al. 2013 „ließ sich in der Zufallsstichprobe aus 405 antwortenden Kliniken eine gesicherte Patientenzahl von 1341 Patienten ermitteln.“ (55). 98 % dieser Patienten (1319, Summe aus Angaben in Tab. 4) wurden dabei von 86 „Spezialambulanzen“ (Summe aus Angaben in Tab. 3, tatsächlich wurde im Fragebogen nach einer „spezialisierten Sprechstunde“ gefragt) betreut, von denen wiederum 46 pädiatrischen Abteilungen angehören. Unter der Annahme, dass pädiatrische und nicht-pädiatrische Spezialambulanzen durchschnittlich ähnlich viele Patienten betreuen, bedeutete dies, dass etwa 50 % der gemeldeten KDS-Patienten Kinder waren. Dies ist auch kongruent mit der Aussage in der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen“, (47), dass „Etwa 50 % aller Patienten mit einem Darmversagen ... Kinder [sind].“ Da nun aber der Kinderanteil in Deutschland an der Gesamtbevölkerung nur 18 % beträgt, würde dies bedeuten, dass sich die bei Websky genannte Gesamtprävalenz von 34 pro 1 Million Einwohner aus KDS-Prävalenzen von etwa 94 pro 1 Million Kinder und 21 pro 1 Million Erwachsene ergibt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Satz „Jedoch hat dies vermutlich eine geringe Auswirkung auf die Berechnung.“ wird ersetzt durch die Sätze:</p> <p>Etwa 50 % aller Patienten mit einem Darmversagen sind Kinder. (S3-Leitlinie AWMF 073-026, (47)) 98 % der von Websky et al. 2013 gesichert ermittelten Patienten wurden in 86 spezialisierten Sprechstunden betreut, von denen wiederum 46 pädiatrischen Ab-</p>	<p>siehe Kommentar zu Patientenzahlen auf Seite 80f.</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>teilungen angehörten. Unter der Annahme, dass in pädiatrischen und nicht-pädiatrischen, spezialisierten Sprechstunden durchschnittlich ähnlich viele Patienten betreut werden, bedeutet dies, dass etwa 50 % der KDS-Patienten Kinder sind. Bei einem Kinderanteil von 18 % an der deutschen Gesamtbevölkerung ergeben sich KDS-Prävalenzen von etwa 94 pro 1 Million Kinder und etwa 21 pro 1 Million Erwachsene.</p>	
<p>IQWiG 5, Zeile 32 ff.</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Es ist plausibel, die Teduglutid-Zielpopulation mit der Gruppe der erwachsenen, stabil HPE-abhängigen KDS-Patienten mit einer benignen Ätiologie gleichzusetzen. Nicht plausibel erscheint dagegen die Annahme, dass stabil HPE-abhängige KDS-Patienten von chirurgischen Abteilungen betreut werden. Vielmehr ist davon auszugehen, dass chirurgische Abteilungen KDS-Patienten vorwiegend perioperativ oder bei Katheter-/Portkomplikationen betreuen, weshalb es sich bei diesen Patienten gerade (noch) nicht um stabil HPE-abhängige Patienten handelt.</p> <p>Websky et al 2013 <a href="#">(55)</a> berichten von etwa gleich vielen chirurgischen (122) und internistischen (96) Abteilungen, die zumindest einen KDS-Patienten gemeldet haben. Daher erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass sich die ermittelten, nichtpädiatrischen KDS-Patienten zu gleichen Teilen chirurgischen und internistischen Abteilungen zuordnen lassen. Folglich sind nur maximal 50 % der von Websky et al 2013 <a href="#">(55)</a> ausgewiesenen, erwachsenen KDS-Patienten zur Teduglutid-Zielpopulation zu zählen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Der Absatz „In Schritt 4) grenzt der pU die Zielpopulation auf die Patienten ein, die dauerhaft auf eine parenterale Ernährung angewiesen sind. Jedoch wird dies in der Definition des Kurzdarmsyndroms in der Quelle Websky et al. 2013 [4] bereits berücksichtigt. Daher erübrigt sich dieser Schritt.“ ist zu streichen und durch folgenden Absatz zu ersetzen:</p> <p>Das Institut geht davon aus, dass pE-abhängige KDS-Patienten in aller Regel nur perioperativ oder im Falle von Katheter- oder Portkomplifikationen von chirurgischen Abteilungen betreut werden. Diese Patienten werden nicht als stabil pE-abhängig betrachtet. Die Quelle Websky et al. 2013 macht keine Angaben über die Zuordnung der gemeldeten KDS-Patienten zu den chirurgischen und internistischen Fachabteilungen, weshalb eine Gleichverteilung angenommen wird.</p>	<p>siehe Kommentar zu Patientenzahlen auf Seite 80f.</p>
IQWiG 5, Zeile 39 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Als Konsequenz aus den bisherigen Ausführungen sollte eine Neuberechnung der Teduglutid-Zielpopulation mit folgenden Eckdaten vorgenommen werden:</p> <p>Als unteres Limit für die Prävalenzabschätzung der Teduglutid-Zielpopulation in Deutschland wird als niedrigster Referenzwert die Angabe von Pironi et al. festgelegt, der für erwachsene, dauerhaft HPE-abhängige KDS-Patienten mit einer benignen Ätiologie eine Prävalenz von 3,7 pro 1 Million Erwachsene ermittelt hat (52). Bei 56,5 Millionen erwachsenen GKV-Versicherten entspricht dies einer absoluten Anzahl von 209 Patienten in der Teduglutid-</p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>Zielpopulation.</p> <p>Aus den Angaben in der Quelle Websky et al. 2013 lässt sich eine KDS-Prävalenz von 21 pro 1 Million Erwachsene ableiten. Davon werden 50 % als stabil pE-abhängig angesehen, woraus eine Prävalenz von stabil pE-abhängigen KDS-Patienten von 10,5 pro 1 Million Erwachsene folgt. Bei 56,5 Millionen erwachsenen GKV-Versicherten ist also mit 593 erwachsenen, stabil pE-abhängigen KDS-Patienten zu rechnen, wovon ein Anteil von 10 % der Erwachsenen mit einer malignen Grunderkrankung abgezogen wird. Die hieraus resultierende Teduglutid-Zielpopulation hat einen Mittelwert von 534 Patienten, mit einem 95 %-KI von 333 bis 735 Patienten.</p> <p>Unter Einbeziehung der kleinsten und größten Werte ergibt sich eine Teduglutid-Zielpopulation von 209 bis 735 Patienten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Absatz „Aus dem 95 %-KI der Publikation Websky et al. 2013 [4] (1750; 3865) wird ein Anteil von erwachsenen GKV-Versicherten von 70 % berechnet (56,5 Millionen erwachsene GKV-Versicherte von 80,8 Millionen Einwohnern [7]). Anschließend wird ein Anteil von 10 % der Erwachsenen mit einer malignen Grunderkrankung abgezogen. Daraus resultieren 1103 bis 2435 GKV-Patienten in der Zielpopulation.“ wird ersetzt durch die Absätze:</p> <p>Als Untergrenze für die Teduglutid-Zielpopulation in Deutschland wird die Angabe von Pironi et al. 2007 festgelegt, der für erwachsene, dauerhaft HPE-abhängige KDS-Patienten mit einer benignen Grunderkrankung eine Prävalenz von 3,7 pro 1 Million Erwachsene</p>	<p>Im Beschluss wurde eine Zielpopulation von ca. 1.100 bis 2.400</p>

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>ermittelt hat <a href="#">(52)</a>. Bei 56,5 Millionen erwachsenen GKV-Versicherten entspricht dies einer absoluten Anzahl von 209 Patienten in der Teduglutid-Zielpopulation.</p> <p>Die Berechnung der Obergrenze basiert auf den Angaben in der Quelle Websky et al. 2013. Aus einer KDS-Prävalenz von 21 pro 1 Million Erwachsene und einem Anteil von 50 % als stabil pE-abhängig anzusehenden Patienten ergibt sich bei 56,5 Millionen erwachsenen GKV-Versicherten ein Mittelwert von 593 erwachsenen, stabil pE-abhängigen KDS-Patienten. Nach Abzug von 10 % der Erwachsenen mit einer malignen Grunderkrankung wird für die Zielpopulation ein Mittelwert von 534 Patienten, mit einem 95 %-KI von 333 bis 735 Patienten errechnet.</p> <p>Unter Einbeziehung der Unter- und Obergrenze resultiert eine Teduglutid-Zielpopulation von 209 bis 735 Patienten.</p>	<p>Patienten angegeben.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation, auch unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens, nicht möglich.</p>
IQWiG 5, Zeile 45 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Kombination aus Überschrift und Aussage ist sachlich falsch: <i>„Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten Der pU geht von einem leichten Anstieg der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten Jahren aus.“</i></p> <p>Die fragliche Passage in Modul 3 des Herstellerdossier lautet vollständig: <i>„ESPEN-Befragungen in den Jahren 1993 (51), 1997 (50) und 2010 (56) weisen auf einen leichten Anstieg der Inzidenz und Prävalenz der HPE in diesem Zeitraum hin.</i></p> <p><i>Auf Basis der Annahmen der 12. koordinierten Bevölkerungsvo-</i></p>	

Stellungnehmer: NPS Pharma 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>rausberechnung des Statistischen Bundesamtes wird die Entwicklung der Gesamtbevölkerung in Deutschland in den nächsten fünf Jahren leicht rückläufig sein (57).</i></p> <p><i>Es wird daher davon ausgegangen, dass sich die Gesamtanzahl der KDS-Patienten in den nächsten fünf Jahren nicht signifikant ändern wird.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Satz „Der pU geht von einem leichten Anstieg der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten Jahren aus.“ wird ersetzt durch den Satz: Der pU geht davon aus, dass sich die Anzahl der Patienten in den nächsten Jahren nicht signifikant ändern wird.</p>	
IQWiG 6, Zeile 36 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus den bisherigen Ausführungen folgt, dass die Größe der Zielpopulation mit 209 bis 735 Patienten anzugeben ist, und die Angaben für die Jahrestherapiekosten entsprechend anzupassen sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>„1103 bis 2435“ ersetzen durch 209 bis 735</p> <p>„382658283 – 846000544“ ersetzen durch 72540209 – 255368856</p>	<p>Im Beschluss wurde eine Zielpopulation von ca. 1.100 bis 2.400 Patienten angegeben.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation, auch unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens, nicht möglich.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Bosutinib [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2013. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/68/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Bosutinib [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2013. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/68/#tab/nutzenbewertung>.
3. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4B. Wirkstoff: Brentuximab Vedotin [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2012. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>.
4. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. Wirkstoff: Brentuximab Vedotin [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2012. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Brentuximab Vedotin [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2013. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>.
6. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Cabozantinib [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/#tab/nutzenbewertung>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Cabozantinib [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/#tab/nutzenbewertung>.
8. Laboratoires CTRS. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Cholsäure [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/113/>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Cholsäure [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/113/#tab/nutzenbewertung>.
10. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Decitabin [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2012. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/42/>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Decitabin [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2013. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/42/#tab/nutzenbewertung>.
12. BioMarin Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Elosulfase alfa [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/120/>.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Elosulfase alfa [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/120/#tab/nutzenbewertung>.
14. Vertex Pharmaceuticals GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Ivacaftor [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2012. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/36/>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2012. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/36/#tab/nutzenbewertung>.
16. Vertex Pharmaceuticals GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 (Neues Anwendungsgebiet). Wirkstoff: Ivacaftor [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/134/>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet) [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/134/>.
18. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Macitentan [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Macitentan [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/101/>.
20. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Obinutuzumab [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Obinutuzumab [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/>.
22. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Pasireotid [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2012. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/34/>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Pasireotid [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2012. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/34/>.
24. Celgene GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Pomalidomid [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2013. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/>.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Pomalidomid [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2013. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/#tab/nutzenbewertung>.
26. ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4B. Wirkstoff: Ponatinib [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2013. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/74/>.
27. ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. Wirkstoff: Ponatinib [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2013. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/74/>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Ponatinib [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2013. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/74/#tab/nutzenbewertung>.
29. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4B. Wirkstoff: Riociguat [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/110/>.
30. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. Wirkstoff: Riociguat [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/110/>.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Riociguat [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/110/>.
32. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Ruxolitinib [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2012. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/38/>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Ruxolitinib [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2012. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
34. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Siltuximab [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/122/>.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Siltuximab [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/122/#tab/nutzenbewertung>.
36. NPS Pharmaceuticals I. Prescribing information GATTEX (teduglutide [rDNA origin]), for injection, for subcutaneous use; 2012.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Teduglutid [Stand

- 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/133/#tab/nutzenbewertung>.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 11. Juni 2013. Online verfügbar unter: URL:[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1624/2012-12-20\\_VerFO\\_%C3%84nderung-Beschluss-2Kap\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1624/2012-12-20_VerFO_%C3%84nderung-Beschluss-2Kap_BAnz.pdf)
39. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Revestive (teduglutide). Procedure No.: EMEA/H/C/002345/ [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.] 2012. Online verfügbar unter: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002345/WC500132928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002345/WC500132928.pdf)
40. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]. *Gastroenterology* 2012; 143(6):1473–1481.e3.
41. European Medicines Agency (EMA). Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2014. Online verfügbar unter: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002345/WC500132926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002345/WC500132926.pdf)
42. NPS Pharmaceuticals I. CSR CL0600-020: A 24-Week Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.] 2011.
43. NPS Pharmaceuticals I. CSR CL0600-004: A Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome - A 24-week double-blind, randomized, parallel group study comparing two doses of teduglutide (0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day) and placebo [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.] 2013.
44. NPS Pharmaceuticals I. CSR CL0600-021: A Long-term, Open-label Study with Teduglutide for Subjects with Parenteral Nutrition Dependent Short Bowel Syndrome: Final Report plus Section 14 [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.] 2013.
45. NPS Pharmaceuticals I. CSR CL0600-005: A Study of the Safety and Efficacy of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome who Completed Protocol CL0600-004 - A 28-week randomized, double-blind, parallel group, multicenter, multi-international extension study comparing two doses of teduglutide (0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day)], plus Appendix 14 [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.] 2010.
46. NPS Pharmaceuticals I. Responses to Day 180 List of Outstanding Issues. Version 1.0 [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.] 2012.
47. Lamprecht G, Pape U, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39(02):e57–e71.
48. NPS Pharmaceuticals I. Prescribing information GATTEX (teduglutide [rDNA origin]), for injection, for subcutaneous use; 2014.
49. Jeppesen PB et al. Long-Term Safety and Efficacy of Teduglutide Treatment for Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome (SBS–IF): Final Results of a 2-Year, Multicenter, Open-Label Clinical Trial: Poster presented at the 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Congress; September 6–9, 2014; Geneva, Switzerland 2014.

50. NPS Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. Wirkstoff: Teduglutid [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014. Online verfügbar unter: URL:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/133/>.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [Stand 16.12.2014; diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2009. Online verfügbar unter: URL:[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm_TrG.pdf).
52. 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). *Clin Nutr* 2007; 26(1):123–32.
53. BANS. Annual BANS Report, 2011. Artificial Nutrition Support in the UK 2000 - 2010; 2011. Online verfügbar unter: [http://www.bapen.org.uk/pdfs/bans\\_reports/bans\\_report\\_11.pdf](http://www.bapen.org.uk/pdfs/bans_reports/bans_report_11.pdf)
54. Roskott AMC. Intestinal failure and transplantation ‘penny wise - pound foolish?’ 2014. Online verfügbar unter: URL: <http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/medicine/2014/a.m.c.roskott/>
55. Websky M von, Liermann U, Buchholz B, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]. *Chirurg* 2013; 85(5):433–9.
56. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol* 2012b; 5(3):159–71.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Teduglutid – Teduglutid – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 259 [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]; 2014.
58. Websky M von, Liermann U, Buchholz B, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland: Antwortformular zur Publikation in *Chirurg* 2013; 85: 433-439.
59. Preiß JC, Lynen Jansen P, Hoffmann JC et al. Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn: S3-Leitlinie 021/003; 2014. Online verfügbar unter: URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-004m\\_S3\\_Morbus\\_Crohn\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2014-04\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004m_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2014-04_01.pdf)
60. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome [Diese Quelle liegt dem G-BA bereits vor.]. *Clinical Nutrition* 2013; 32(3):368–74.

## 7.2 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Teduglutid (Revestive®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Tina Orben</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### 1. Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teduglutid (Revestive®) von NPS Pharma Germany GmbH ist ein Orphan Drug zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht der G-BA statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Reduktion im Umfang der parenteralen Ernährung. Auch in diesem Verfahren hat sich der G-BA nicht zum Ausmaß des Zusatznutzens geäußert.</p>	
<p>Hinsichtlich der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität schlussfolgert der G-BA zunächst wie folgt:  <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>            Hierzu ist anzumerken, dass die positiven Einflüsse auf die Lebensqualität nicht abschließend als Resultat des Zeitgewinns verstanden werden sollten.            Ferner hält der G-BA in seiner Bewertung fest:  <i>„In Ermangelung validierter Messinstrumente zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei KDS hat der pU den SBS-QoL entwickelt. Angaben zur Validierung des Fragebogens liegen vor. Die EMA hält den Einsatz des SBS-QoL für akzeptabel. In Studie CL0600-020 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität gezeigt werden. In Studie CL0600-004 wurde die generische Lebensqualität mit</i></p>	<p><i>Endpunkt „Verkürzte pE um mindestens einen Tag pro Woche“</i></p> <p>Die Anzahl der Patienten wurde erfasst, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte. In Studie CL0600-020 erreichten unter Teduglutid mehr Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der pE um mindestens einen Tag (21 (48,8 %) versus 9 (20,9 %); p = 0,008). In Studie CL0600-004 wurde keine statistische Signifikanz erreicht.</p> <p>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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo.</p>

1. Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>dem SF-36 und die krankheitsspezifische Lebensqualität mit dem IBDQ erfasst. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Zudem ist der IBDQ nicht für die in der Studie untersuchte Indikation entwickelt worden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist somit fraglich.</i></p> <p><i>Die EMA spekuliert, dass diese negativen Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität trotz eines Ansprechens der Patienten bezüglich der Reduktion des Volumens der pE auf die Heterogenität der Population oder eine zu geringe Veränderungssensitivität der eingesetzten Messinstrumente zurückzuführen sein könnten. Darüber hinaus ist denkbar, dass die kürzere Dauer allein tatsächlich keinen Vorteil in der Lebensqualität bietet, oder dass diese Vorteile durch die Nachteile der Behandlung (z. B. tägliche Spritzen, Nebenwirkungen) aufgewogen werden.“</i></p> <p>Der G-BA verweist in seiner Bewertung auf die Feststellungen der EMA hinsichtlich der potenziellen Möglichkeiten für die nicht statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen den Studienarmen. Die Verweise des G-BA adressieren jedoch nur ausgewählte Ausschnitte des EPAR. So werden insbesondere folgende differenziertere Aussagen hinsichtlich der Machbarkeit und Aussagekraft nicht in die Bewertung des G-BA übernommen:</p> <p><i>„The experts stressed the methodological challenges in demonstrating QoL in this patient population. In this context the expert group acknowledged that due to the heterogeneity of the SBS patients and the rarity of the disease it seems not feasible to power a study adequately to get an overall significant outcome on</i></p>	<p>In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen.</p> <p><b>Lebensqualität</b></p> <p>In Studie CL0600-020 wurde die Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Instrument Short Bowel Syndrom – Quality of Life (SBS-QoL) erfasst. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p> <p>In Studie CL0600-004 wurde die Lebensqualität mit dem generischen Fragebogen 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) erfasst. Es gab nach 24 Wochen weder auf einer der Subskalen noch auf einer der beiden Summenskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p> <p>Der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) wurde als krankheitsspezifisches Messinstrument in der Studie CL0600-004 eingesetzt. Es zeigte sich nach 24 Wochen auf keiner der vier Domänen des IBDQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p>

1. Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>the 17 item instrument used in the study. At the same time, the experts were in agreement that the instrument used by the applicant was the best possible choice given the current scientific knowledge in this disease, and that there is currently no better instrument available.</i></p> <p><i>Therefore, the experts considered that the positive trend seen in the sub-items needs to be considered for the overall evaluation.”</i> bzw.</p> <p><i>“However, it should be noted that the change in single SBS-QoL items from baseline to evaluation at Week 24 was numerically larger and in many instances statistically significant in patients treated with teduglutide (9/17 items) as compared to placebo patients (1/17 items).“</i></p>	
<p>Die im Abschnitt 2.5.1. <i>“In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte”</i> enthaltene Darstellung der Endpunkte ist nach Auffassung des vfa nicht hinreichend transparent und nachvollziehbar. Entgegen der Beschreibung führt der G-BA darin nur solche Endpunkte auf, die in die Bewertung eingeschlossen wurden. Eine Übersicht der vom Hersteller eingereichten und vom G-BA ausgeschlossenen Endpunkte fehlt. Hierdurch fehlt auch jegliche Begründung für die vorgenommene Dichotomisierung der Endpunkte in solche, die eingeschlossen oder ausgeschlossen werden. Vor dem Hintergrund der angestrebten Verfahrenstransparenz und dem Zweck eines Stellungnahmeverfahrens ist, nach Auffassung des vfa, eine nachvollziehbare Auseinandersetzung mit allen Endpunkten zwingend erforderlich.</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

### 7.3 Stellungnahme der Koordinationsstelle Kurzdarmsyndrom GmbH

Datum	21.12.2014
Stellungnahme zu	Teduglutid/Revestive®
Stellungnahme von	Koordinationsstelle Kurzdarmsyndrom GmbH®, Gengenbach Jutta Klitzing-Wiest, Geschäftsführerin

Die Koordinationsstelle für Patienten mit Kurzdarmsyndrom (kurz: KDS-Koordinationsstelle) koordiniert in Absprache mit allen Beteiligten (Patient, Angehörige, Krankenkassen, Pflegedienste, behandelnde Ärzte) eine interdisziplinäre, sektorenübergreifende Versorgung für Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS), die dauerhaft auf parenterale, enterale Ernährung oder Diät angewiesen sind. Sie wurde im Jahr 2005 von Professor Dr. med. Georg Lamprecht und mir gegründet. Netzwerkpartner sind z. B. die KDS-Ambulanz der Medizinischen Klinik II, Gastroenterologie, Universitätsklinik Rostock (Prof. Dr. Lamprecht) und die Selbsthilfe Kurzdarmsyndrom in der Kooperation mit der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung – DCCV – e.V., die die deutschen Patienten mit KDS-Erkrankungen vertritt.

Zurzeit werden bundesweit von uns 70 erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom betreut; davon 45, die dauerhaft auf parenterale Ernährung angewiesen sind, und 25 Beratungspatienten, die sich oral ernähren können.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Koordinationsstelle für Patienten mit Kurzdarmsyndrom, Jutta Klitzing-Wiest

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In meiner Funktion als Gründerin und Geschäftsführerin der Koordinationsstelle Kurzdarmsyndrom, die von 2003 bis heute KDS-Patienten betreut und einen umfassenden Einblick in den Versorgungsalltag dieser Patienten hat, nehme ich zu der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Teduglutid Stellung.</p> <p>Vor dem Anspruch des G-BA, die therapeutische Relevanz zu beurteilen, vermittelt die G-BA Nutzenbewertung zu Teduglutid für mich den Eindruck, dass die Patientenrelevanz von nachgeordneter Bedeutung war.</p> <p>Am Beispiel einer Patientin, die wir seit 18.12.2003 betreuen, werde ich darstellen, warum der nicht berücksichtigte Endpunkt der Verringerung der Tage mit parenteraler Ernährung so wichtig ist. Aufgrund massiver Komplikationen unter parenteraler Ernährung und einer sehr eingeschränkten Lebensqualität wurde die Behandlung unserer Patientin mit Teduglutid im Jahr 2010 begonnen (Studie) und darüber hinaus auch fortgesetzt. Die Verringerung um 2-3 Tage/Woche parenteraler Ernährung hat zur Verringerung ihrer Komplikationen geführt, sie kann sich wieder körperlich bzw. sportlich betätigen. Ihre Lebensqualität hat sich spürbar verbessert.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Koordinationsstelle für Patienten mit Kurzdarmsyndrom, Jutta Klitzing-Wiest

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)
S.10	<p>Anmerkungen:</p> <p><i>Der Endpunkt Gewinn infusionsfreier Tage wurde in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</i></p> <p>Aus meiner Sicht ist dieser Endpunkt im Versorgungsalltag jedoch sehr wohl für die Patienten wichtig. KDS-Patienten erhalten zum Teil täglich zwischen 10 -16 Stunden lang eine Infusion mit parenteraler Ernährung (PE) sowie z.T. zusätzlich Elektrolytinfusionen. Damit können verschiedene, z. T. massive Komplikationen einhergehen wie z. B. Port- bzw. Katheter bedingte Infektionen, Septitiden, Thrombosen oder Leber- und Nierenerkrankungen. Mit dieser starken physischen Einschränkung beobachten wir bei unseren Patienten Depressionen, Ängste, Müdigkeit, Schlafstörungen, geringere Leistungsfähigkeit eine stark eingeschränkte Reisefähigkeit oder verminderte soziale Kontakte. Sie sind zudem nur noch Teilzeit oder oft gar nicht mehr arbeitsfähig. Die meisten unserer Patienten erfahren somit eine große Einschränkung ihrer Lebensqualität und eine insgesamt immens begrenzte Teilhabe am täglichen, sozialen Leben.</p> <p>Damit ist aus meiner Sicht das oberste, patientenrelevante Ziel einer medikamentösen Behandlung - die nun mit Teduglutid endlich zur Verfügung steht - die Verringerung der parenteralen Ernährung in</p>	<p>In dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Teduglutid wurden die folgenden Endpunkte in der Kategorie Morbidität berücksichtigt:</p> <p><i>Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung (pE) in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline. In der Interventionsgruppe waren ca. 63 % der Patienten Responder, in der Kontrollgruppe ca. 30 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid (<math>p = 0,002</math>).</p> <p><i>Kategorisierte Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 war die kategorisierte Response, ein Score in dem frühere, dauerhaftere und größere Reduktion der pE zu höheren (d.h. besseren) Werten führt. Das Studienprotokoll sah eine hierarchische Testprozedur vor; sodass zunächst die höhere Dosierung (0,10 mg/kg/Tag) gegen Placebo getestet werden sollte und sofern dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war, keine weiteren Tests vorgesehen waren. Der Unterschied zwischen Teduglutid 0,10 mg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch nicht signifikant. Der statistisch signifikante Unterschied (<math>p = 0,007</math>) zwischen der Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag und der Kontrollgruppe ist</p>

Stellungnehmer: Koordinationsstelle für Patienten mit Kurzdarmsyndrom, Jutta Klitzing-Wiest

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>Form einer geringeren Volumenzufuhr und somit idealerweise der Gewinn PE bzw. Infusionsfreier Tage. Somit lassen sich Komplikationen verringern, Unabhängigkeit wiedererlangen und die Lebensqualität erheblich verbessern.</p> <p>Im Folgenden sind die Details zu unserer schon oben erwähnten Patientin aufgeführt:</p> <p><u>Weibliche Patientin, *1936, Betreuung seit 2003</u></p> <p>Kurzdarmsyndrom nach Teil-Resektion des Jejunums und Ileums nach Mesenterialinfarkt  PE: 1500 ml/ 6 x wtl. und 1000ml Elektrolytinfusion 1 x wtl., 12-14 Stunden Infusion/Tag  Komplikationen unter PE: Infektionen, Portprobleme  Geringe Lebensqualität</p> <p><u>Verlauf:</u> Januar 2010: Therapiebeginn mit 0,34 ml (= 0.05 mg/kg KG) Teduglutid subcutan tgl.  Reduktion der Anzahl der PE von 7 Tage/Woche auf 4 Tage</p>	<p>somit lediglich als explorativ zu betrachten.</p> <p>Angaben zu minimaler klinisch relevanter Differenz (MID) für diesen Endpunkt liegen nicht vor.</p> <p><i>Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung</i></p> <p>Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die dauerhaft auf pE 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 pE und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p> <p>Ein komplettes Absetzen der pE konnte in Studie CL0600-020 weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe erreicht werden.</p> <p>In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE völlig absetzen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.</p> <p>In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation für den Endpunkt „Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p><i>Verkürzte parenterale Ernährung (pE) um mindestens einen Tag</i></p>

Stellungnehmer: Koordinationsstelle für Patienten mit Kurzdarmsyndrom, Jutta Klitzing-Wiest

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>pro Woche</i></p> <p>Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte. In Studie CL0600-020 erreichten unter Teduglutid mehr Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der pE um mindestens einen Tag (21 (48,8 %) versus 9 (20,9 %); <math>p = 0,008</math>). In Studie CL0600-004 wurde keine statistische Signifikanz erreicht.</p> <p>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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo. In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen.</p>
S.12, S.19,	<p>Unerwünschte Ereignisse unter Teduglutid: - Keine Wiederaufnahme körperlichen Aktivitäten und Mobilität, Besserung der aufgetretenen Symptome, Zunahme der Lebensqualität</p> <p>Der positive Verlauf unter Teduglutid, verbunden mit einer Verringerung der Tage mit parenteraler Ernährung, einer geringeren</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Morbidität und Lebensqualität unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen ergibt sich für Teduglutid eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellung-</p>

Stellungnehmer: Koordinationsstelle für Patienten mit Kurzdarmsyndrom, Jutta Klitzing-Wiest

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)
S.20, S.24 S.31 S.35	<p>Komplikationsrate und einer verbesserten Lebensqualität sprechen eindeutig für die Patientenrelevanz dieses Endpunktes.</p> <p>Neben diesen Gründen steht für eine Aufnahme dieses Endpunkts in die Nutzenbewertung die Tatsache, dass in der Leitlinie von Prof. Lamprecht und Kollegen (2014) mit starkem Konsens der Gewinns infusionsfreier Tage empfohlen wird: Teduglutide (stabiles Analogon des Glucagon-like Peptid 2) sollte bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen mit dem Ziel eingesetzt werden, infusionsfreie Tage zu gewinnen.“</p> <p>Überdies steht in der G-BA Nutzenbewertung <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><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p>Hinzufügen des Endpunktes <i>„Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“.</i></p> <p>Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sollten in die entsprechenden Kapitel aufgenommen und besprochen werden.</p>	<p>nahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Teduglutid fest.</p> <p>Siehe Antwort zum vorherigen Punkt.</p>

Stellungnehmer: Koordinationsstelle für Patienten mit Kurzdarmsyndrom, Jutta Klitzing-Wiest

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)
S.33, Zeilen 11-14	<p><i>„Darüber hinaus ist denkbar, dass die kürzere Dauer allein tatsächlich keinen Vorteil in der Lebensqualität bietet, oder dass diese Vorteile durch die Nachteile der Behandlung (z. B. tägliche Spritzen, Nebenwirkungen) aufgewogen werden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Meine Erfahrung zeigt, dass das tägliche Spritzen keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Unsere KDS-Patienten werden unter anderem im selbständigen Umgang mit dem Portnadel-Wechsel oder dem Verbandswechsel des zentralvenöse Katheters geschult, entsprechend auch in der subkutanen Injektion von Teduglutid. Vielmehr stellen die Tage ohne parenterale Ernährung einen sehr großen Gewinn an Lebensqualität dar, der eine mögliche Einschränkung durch die subkutane Injektion bei weitem überwiegen würde.</p>	<p><b>Lebensqualität</b></p> <p>In Studie CL0600-020 wurde die Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Instrument Short Bowel Syndrom – Quality of Life (SBS-QoL) erfasst. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p> <p>In Studie CL0600-004 wurde die Lebensqualität mit dem generischen Fragebogen 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) erfasst. Es gab nach 24 Wochen weder auf einer der Subskalen noch auf einer der beiden Summenskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p> <p>Der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) wurde als krankheitsspezifisches Messinstrument in der Studie CL0600-004 eingesetzt. Es zeigte sich nach 24 Wochen auf keiner der vier Domänen des IBDQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.</p>

## **Literaturverzeichnis**

Lamprecht G, Pape U, Witte M, Pascher A. Aktuelle Ernährungsmed. 2014; 39(02):e57–e71.

#### 7.4 Stellungnahme Professor Georg Lamprecht.

Datum	20.12.2014
Stellungnahme zu	Teduglutid/Revestive®
Stellungnahme von	Professor Dr. med. Georg Lamprecht <i>Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Klinik II, Zentrum Innere Medizin , Universitätsmedizin Rostock</i>

Ko-Autor der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen“

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Georg Lamprecht, Direktor des Zentrums für Innere Medizin, Klinik II, Abteilung für Gastroenterologie, Universitätsmedizin Rostock

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>And er Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie des Zentrums für Innere Medizin, der Universitätsmedizin Rostock, behandeln meine Mitarbeiter und ich derzeit ca 30 Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS). Die Patienten werden aus Mecklenburg-Vorpommern und aus dem ganzen Bundesgebiet vorgestellt. An der Behandlung sind auch ambulante Versorgungsdienste beteiligt.</p> <p>Darüber hinaus war ich während meiner Tätigkeit in an der Universitätsklinik Tübingen als Prüfarzt an der pivotalen Teduglutid-Studie CL0600-020 und ihrer Verlängerungsstudie CL0600-021 beteiligt.</p> <p>In Kenntnis der Herausforderungen des Versorgungsalltags von KDS-Patienten einerseits und der Studienprotokolle und –ergebnisse zu Teduglutid andererseits stelle ich fest, dass der Endpunkt mit der größten Praxisrelevanz, d.h. der Gewinn infusionsfreier Tage für stabil infusionspflichtige KDS-Patienten, in der vorliegenden Nutzenbewertung von Teduglutid durch den G-BA nicht ausreichend berücksichtigt wurde. Die für eine sachgerechte Nutzenbewertung aus meiner Sicht erforderlichen Änderungen sind detailliert in der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten beschrieben.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Georg Lamprecht II, Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock

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>Der Gewinn infusionsfreier Tage ist für die meisten der betroffenen KDS-Patienten ein erstrebenswertes Therapieziel und damit unzweifelhaft patientenrelevant. Der Nachweis, dass durch eine Behandlung mit Teduglutid in der zugelassenen Dosierung von 0,05 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag dieses Ziel erreicht werden kann, wurde in der pivotalen Studie CL0600-020 methodisch einwandfrei erbracht<sup>1</sup>. Die bereits abgeschlossene Verlängerungsstudie CL0600-021 zeigte, dass dieser Effekt von Teduglutid über die 24-wöchige Behandlungsphase in der Studie CL0600-020 hinaus anhielt. Wegen seiner Bedeutung nahm die EMA diesen Befund in die Produktinformation zu Teduglutid/Revestive auf<sup>2</sup>. Vor diesem Hintergrund empfehlen die Autoren der jüngst publizierten, aktuellen S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Chronisches Darmversagen“ (AWMF-Registernummer 073/026) in starkem Konsens, Teduglutid bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen mit dem Ziel einzusetzen, infusionsfreie Tage zu gewinnen (Empfehlung 36<sup>3</sup>). Die Nichtberücksichtigung dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung des G-BA ist umso unverständlicher, als der G-BA an mehreren Stellen ausdrücklich die Bedeutung des Zeitgewinns für den Patienten hervorhebt und</p>	<p>In dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Teduglutid wurden die folgenden Endpunkte in der Kategorie Morbidität berücksichtigt:</p> <p><i>Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung (pE) in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline. In der Interventionsgruppe waren ca. 63 % der Patienten Responder, in der Kontrollgruppe ca. 30 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid (p = 0,002).</p> <p><i>Kategorisierte Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 war die kategorisierte Response, ein Score in dem frühere, dauerhaftere und größere Reduktion der pE zu höheren (d.h. besseren) Werten führt. Das Studienprotokoll sah eine hierarchische Testprozedur vor; sodass zunächst die höhere Dosierung (0,10 mg/kg/Tag) gegen Placebo getestet werden sollte und sofern dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war, keine weiteren Tests vorgesehen waren. Der Unterschied zwischen Teduglutid 0,10 mg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch nicht signifikant. Der statistisch signifikante Unterschied</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Georg Lamprecht II, Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock

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>S. 31 / 32</p> <p>S. 12</p> <p>S. 19, 2.5.1</p> <p>S. 19, 2.5.2</p> <p>S. 20, 2.5.3</p>	<p>sich damit den Standpunkt der EMA zu eigen macht:</p> <p>S. 31, drittletzter Absatz, letzte Zeile: „...rather time of infusion than fluid volume is relevant for patients daily life ...“ und</p> <p>S. 32, letzter Absatz: „Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten unmittelbar einen Gewinn an Zeit ...“</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Der Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“ ist der Tabelle 1 als explorativer Endpunkt gemäß Studienprotokoll hinzuzufügen.</p> <p>Der Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“ ist in die Auflistung der im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigen Endpunkte aufzunehmen.</p> <p>Der Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“ ist in Tabelle 8 aufzunehmen und sein Verzerrungspotential analog zu den Endpunkten Response und Absetzen der pE zu bewerten.</p> <p>Der Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE nach 24 Wochen“ ist in Tabelle 10 aufzunehmen. Als Beschreibung der Operationalisierung erscheint die</p>	<p>(p = 0,007) zwischen der Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag und der Kontrollgruppe ist somit lediglich als explorativ zu betrachten.</p> <p>Angaben zu minimaler klinisch relevanter Differenz (MID) für diesen Endpunkt liegen nicht vor.</p> <p><i>Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung</i></p> <p>Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die dauerhaft auf pE 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 pE und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p> <p>Ein komplettes Absetzen der pE konnte in Studie CL0600-020 weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe erreicht werden.</p> <p>In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE völlig absetzen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.</p> <p>In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation für den Endpunkt „Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet wer-</p>



Stellungnehmer: Professor Dr. med. Georg Lamprecht II, Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock

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>In Abschnitt 5. <i>Zusammenfassung der Bewertung</i> ist in Tab. 19 unter Morbidität der Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten pE“ aufzunehmen. Es erscheint sinnvoll, die entsprechenden Zahlenwerte für die Studie CL0600-020 (STEPS) aus Tabelle 4-39 auf S. 91 des Moduls 4 des Nutzendossiers zu übernehmen. Der Effekt ist als statistisch signifikant und positiv bei niedrigem Verzerrungspotential darzustellen.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Morbidität und Lebensqualität unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen ergibt sich für Teduglutid eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Teduglutid fest.</p>
IQWiG S. 6, 3.2.6	<p>Anmerkung: Bei der Bewertung des Vorgehens zur Berechnung der Zielpopulation schreibt das IQWiG: <i>„In Schritt 4) grenzt der pU die Zielpopulation auf die Patienten ein, die 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> Als Ko-Autor der vom IQWiG genannten Publikation erscheinen mir folgende Anmerkungen wichtig: In der von Websky veröffentlichten Untersuchung wurde die mo-</p>	<p>Im Beschluss wurde eine Zielpopulation von ca. 1.100 bis 2.400 Patienten angegeben.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation, auch unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens, nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Georg Lamprecht II, Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock

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>derne, funktionelle und damit für die Notwendigkeit der pE unmittelbar anwendbare Definition des Darmversagens unabhängig von der Darmlänge verwendet.</p> <p>Wie in der Veröffentlichung dargelegt ist prinzipiell eher von einer Überschätzung als von einer Unterschätzung von pE-abhängigen Kurzdarmpatienten auszugehen. Für die Frage der Größe der Zielpopulation, die Teduglutide möglicherweise erhalten könnten sind aus der Praxis aber weitere Aspekte zu berücksichtigen:</p> <p>Nur ein Teil der Patienten wird eine Reduktion der pE wollen, wenn es dafür einer zusätzlichen s.c. Gabe von Teduglutide bedarf. Bei anderen Patienten wird die Stabilität der pE nicht ausreichend oder der mediko-soziale Kontext nicht geeignet sein, um eine komplexe Therapie (Teduglutide hinzunehmen, pE-Volumen reduzieren und schließlich pE tageweise verkürzen) einzuführen. In meiner Einschätzung sind ca 25% der Patienten, die eine pE wegen eines Darmversagens benigner Ätiologie erhalten, für eine Teduglutide-Therapie geeignet.</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1 Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe SJ et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure. *Gastroenterology* 2012; 143(6):1473–1481.e3.
- 2 European Medicines Agency (EMA). EPAR\_Product\_Information\_Revestive/Teduglutide, letzte Änderung 4. August 2014, [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002345/WC500132926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002345/WC500132926.pdf)
- 3 **Lamprecht G**, Pape U, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39:e57–e71.
- 4 Websky M von, Liermann U, Buchholz B, Kitamura K, Pascher A, **Lamprecht G** et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland. *Chirurg* 2013; 85(5):433–9. Originalanschreiben und Antwortformular.
- 5 Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clinical Nutrition* 2013; 32(3):368–74.
- 6 Websky M von, Liermann U, Buchholz B, Kitamura K, Pascher A, **Lamprecht G** et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland. *Chirurg* 2013; 85(5):433–9.

## 7.5 Stellungnahme Dr. Ulrich Frank Pape

Datum	22. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Teduglutid/Revestive
Stellungnahme von	Dr. med. Ulrich-Frank Pape Ltd. Oberarzt der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin

Das Kurzdarmsyndrom wurde auf Beschluss des G-BA vom 17.09.2009 in die Anlage 2 der Richtlinie über die ambulante Behandlung im Krankenhaus als Nr. 15 aufgenommen und damit als seltene Erkrankung im Katalog gem. § 116b Abs. 3 SGB V eingestuft<sup>1</sup>. Nach Angaben aus dem Sondergutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen aus dem Jahr 2012 hatten Stand September 2011 nur zwei Krankenhäuser eine Zulassung nach § 116b SGB V für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Kurzdarmsyndrom erhalten (Tab. 16, S. 257, SVR-Gutachten<sup>2</sup>). Die Charité ist eines dieser beiden Häuser.

Die Charité war Studienzentrum in den Teduglutid-Studien CL0600-004, CL0600-005, CL0600-020 und CL0600-021.

An der Charité wurden seit 2004 gemäß einer aktuellen Auswertung mehr als 140 Patienten mit Kurzdarmsyndrom, darunter mehr als 90 Patienten mit Kurzdarmsyndrom nicht-maligner Ursache, behandelt.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ulrich-Frank Pape

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie der Charité (derzeit in der Position als Leitender Oberarzt am Campus Mitte tätig) der Universitätsmedizin Berlin behandle ich seit Ende 2004 Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS) auch im Rahmen der o.g. §116b-Zulassung. Zudem führe ich seit 2004 klinische und experimentelle Studien zum Thema Langzeit-Ernährungstherapie bei KDS-Patienten durch (v.a. zu den Thematiken Fettsäuremetabolismus, Ernährungsstatus, Langzeitkomplikationen und Hepatopathie bei chronischem Darmversagen) und bin Co-Autor der AWMF S3 Leitlinie 073 – 026 (Lamprecht <i>et al.</i> 2014)<sup>3</sup>.</p> <p>Aus meiner Sicht fehlen in der Nutzenbewertung des G-BA zu Teduglutid relevante Studienergebnisse. Die Gleichgewichtung der Studien CL0600-004 und CL0600-020 verstärkt den Eindruck, dass der G-BA wesentliche Aspekte der Studienlage und des Krankheitsbildes des Kurzdarmsyndroms nicht entsprechend der Studienergebnisse und den klinischen Bedürfnissen bewertet hat. Diese Stellungnahme soll daher dazu beitragen, die Grundlage für eine den tatsächlichen Gegebenheiten entsprechende Nutzenbewertung des Wirkstoffs Teduglutid zu schaffen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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>S. 9</p> <p>S. 30</p> <p>S. 31/32</p> <p>S. 35</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>In Kapitel 2.2 der Nutzenbewertung werden als zulassungsbegründend die beiden Studien CL0600-020 und CL0600-004 genannt und in den Kapiteln 2.4.1 und 2.4.2 gleichwertig beschrieben. In Kapitel 3.1. gibt der G-BA richtig wieder, dass die EMA die Studie CL0600-020 als zentrale Studie zur Wirksamkeit von Teduglutid ansieht. Ausweislich der vergleichsweise breiten Diskussion der Ergebnisse zum primären Endpunkt der Studie CL0600-004 im Kapitel 3.2 Endpunkte zur Wirksamkeit und der Präsentation dieser Ergebnisse in Kapitel 5, Tab. 19, teilt der G-BA diese Ansicht fälschlicherweise nicht.</p> <p>Die EMA stellt im EPAR unter 2.5.4. <i>Conclusions on the clinical efficacy</i> schlicht fest: <i>The results of the provided trial CL0600-004 can only be regarded as hypothesis generating.</i> ... und basiert ihre Bewertung der Wirksamkeit nahezu ausschließlich auf die Studie CL0600-020 (EMA, S. 81)<sup>4</sup>. Damit sind die Angaben zu den Wirksamkeitsendpunkten der Studie CL0600-004 als weniger relevant zu betrachten. Es ist ferner zu berücksichtigen, dass aufgrund der limitierten Aussagekraft der Studie CL0600-004 die Studie CL0600-020 initiiert und mit deutlich eindeutiger interpretierbarer End-</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Studien CL0600-020 (STEPS), CL0600-004 und der offenen nicht placebokontrollierten Verlängerungsstudien CL0600-021 (STEPS-2) und CL0600-005 vor. Die CL0600-020 wird von der EMA als zentrale Studie zur Wirksamkeit von Teduglutid angesehen. In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie wurden Patienten mit Kurzdarmsyndrom über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersucht. Patienten wurden in eine Interventionsgruppe mit Teduglutid und eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Die zeitlich früher durchgeführte randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie CL0600-004 hatte ein dreiarmliges Design mit zwei verschiedenen Dosierungen (0,1 mg/kg/Tag und 0,05 mg/kg/Tag) von Teduglutid und einem Placebo-Arm und sollte primär die Wirksamkeit der höheren Dosierung über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studie werden nachfolgend ergänzend dargestellt, wobei sich die Angaben der Interventionsgruppe lediglich auf die zugelassene Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag beziehen.</p> <p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid werden somit die Ergebnisse beider Studien (CL0600-020</p>

Stellungnehmer:

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)
S. 9	<p>punkt designt wurde (und entsprechend klarem Ergebnis). Der Stellungnehmende schliesst sich daher der Stellungnahme der EMA an.</p> <p>Der wesentliche inhaltliche Grund für die Nichtvergleichbarkeit der Wirksamkeitsdaten der beiden Studien CL0600-004 und CL0600-020 sind Unterschiede im Entwöhnungsalgorithmus, der in der Studie CL0600-020 eine im Vergleich zur Studie CL0600-004 frühere und schnellere Reduktion des PE-Volumens erlaubte.<sup>5</sup></p> <p>Im Wortsinn zulassungsbegründend waren im Gegensatz zur Studie CL0600-004 die Wirksamkeitsdaten der von der EMA eingeforderten, mittlerweile abgeschlossenen, offenen Extensionstudie CL0600-021: <i>In fact the interim report from the long term follow up study CL0600-021 indicates a high frequency of subjects being able to reduce number of days on PN/i.v. by at least 1 day (a clinically relevant benefit for the patient) and even a few patients being able to discontinue PN/i.v. altogether (the ultimate goal of treatment). This seemingly provides evidence of the clinical relevance of the observed effect. The submission of the final study report has been made a condition in Annex II. (EMA, S. 101)</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderungen: Kapitel 2.2 Zulassungsbegründende Studien</p>	(STEPS), CL0600-004) zugrunde gelegt.

Stellungnehmer:

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)
S. 24	<p>Pivotal Studie [Beschreibung der Studie CL0600-020] Supportive Studien [Beschreibung der Studie CL0600-004] Hinzufügen: Beschreibung der Studie CL0600-021 <i>Kapitel 2.6.2 Kategorisierte Response</i></p>	
S. 30	<p><i>3.1 Design und Methodik der Studien</i> Hier sollte der tatsächlichen Bedeutung der Studie CL0600-021 entsprechend auch diese Studie kurz bewertet werden. Die Manuskripterstellung für die Publikation dieser Studie ist bereits beendet und die Einreichung für Anfang Januar 2015 vorgesehen.</p>	
S. 31	<p><i>3.2 Endpunkte der Wirksamkeit</i> Alle Angaben zu Wirksamkeitsendpunkten der Studie CL0600-004, d.h. zu „Kategorisierte Response“, „Völliges Absetzen der pE“ und</p>	

Stellungnehmer:

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)
S. 35	<p>Lebensqualität, sind wegzulassen.</p> <p>5. Zusammenfassung der Bewertung, Tab. 19</p> <p>Die Angaben zum primären Endpunkt der Studie CL0600-004 sind wegzulassen und ggf. durch entsprechende Angaben zur Studie CL0600-020 zu ersetzen.</p>	
Seite 10, Z. 23 bis Seite 11, Z. 4	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Endpunkt „Reduktion der Tage mit parenteraler Ernährung“ ist nicht berücksichtigt worden, obwohl er von der EMA als klinisch relevant bezeichnet wurde: <i>„Moreover, the clinical relevance of the observed effect [i.e. percentage of patients who achieve a 20% or greater reduction in weekly PN/IV volume at week 20 and 24, der Stellungnehmer] was also backed by the positive effect on the exploratory endpoint “reduction in number of days with PN/i.v.”. One or more days without having to be chained to an i.v. line constitutes a real benefit for the patient.“</i> (EMA, S. 78).</p> <p>Die Einschätzung der EMA entspricht auch unserer Alltagserfahrung. Eine größere Unabhängigkeit von der parenteralen Ernährung zu erlangen, ist der am häufigsten geäußerte Wunsch unserer Patienten.</p> <p>Damit verbunden und aus der klinischen Erfahrung heraus bedeu-</p>	<p><b>Es wurden die folgenden Endpunkte in der Kategorie Morbidität berücksichtigt:</b></p> <p><i>Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung (pE) in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline. In der Interventionsgruppe waren ca. 63 % der Patienten Responder, in der Kontrollgruppe ca. 30 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid (p = 0,002).</p> <p><i>Kategorisierte Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 war die kategorisierte Response, ein Score in dem frühere, dauerhaftere und größere Reduktion der pE zu höheren (d.h. besseren) Werten führt. Das Studienprotokoll sah eine hierarchische Testprozedur vor; sodass zunächst die höhere Dosierung (0,10 mg/kg/Tag) gegen Placebo getestet werden sollte und sofern dieser Unterschied nicht statis-</p>

Stellungnehmer:

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>tend ist die reduzierte Anzahl an Katheterzugängen, die eine wesentliche Komplikation der langzeitparenteralen Ernährung<sup>6</sup>, die Katheter-assoziierten Infektionen, mutmaßlich vermindern und damit eine signifikante Morbidität und Mortalität zu reduzieren in der Lage sind. Daten von KDS-Patienten, die als Kandidaten für eine Dünndarmtransplantation sehr gut dokumentiert wurden legen die Zulässigkeit dieses Schlusses nahe.<sup>7,8</sup></p> <p>So ist die Anzahl parenteral Ernährungs-freier Tage ein wesentliches Ziel in der klinischen Betreuung von Patienten mit KDS, um einerseits die Lebensqualität (ungestörter Nachtschlaf, Bewegungsfreiheit im Alltag, Unabhängigkeit im psychosozialen Umfeld) und damit die Therapieadhärenz zu verbessern und andererseits bzw. als Konsequenz daraus die Langzeitkomplikationsrate zu vermindern.<sup>6</sup> Diese Langzeitkomplikationen bedingen ganz wesentlich (und häufiger als zugrunde liegende, nicht-maligne Grundkrankheiten<sup>7</sup>) die Krankheits-spezifische Mortalität sowie – im Hinblick auf die unvermeidlichen Aufwendungen innerhalb des Gesundheitssystems - v.a. die Morbidität mit zusätzlichen und häufigen Hospitalisationen und damit verbundenen Aufwendungen und weiteren Risiken.<sup>9</sup></p> <p>Die Reduktion der parenteral Ernährungs-freien Tage ist für die Betroffenen ein erhebliches Motiv und eine nachhaltige Motivation</p>	<p>tisch signifikant war, keine weiteren Tests vorgesehen waren. Der Unterschied zwischen Teduglutid 0,10 mg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch nicht signifikant. Der statistisch signifikante Unterschied (<math>p = 0,007</math>) zwischen der Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag und der Kontrollgruppe ist somit lediglich als explorativ zu betrachten.</p> <p>Angaben zu minimaler klinisch relevanter Differenz (MID) für diesen Endpunkt liegen nicht vor.</p> <p><i>Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung</i></p> <p>Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die dauerhaft auf pE 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 pE und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p> <p>Ein komplettes Absetzen der pE konnte in Studie CL0600-020 weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe erreicht werden.</p> <p>In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE völlig absetzen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.</p> <p>In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation für</p>

Stellungnehmer:

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)
Seite 10 ff.	<p>gewesen, um an den Studien CL0600-004 und CL0600-020 teilzunehmen sowie in die Extensionsstudien CL0600-005 und CL0600-021 einzuwilligen, da die Reduktion an Infusionstagen (und auch an Infusionsdauer) als ausgesprochen Lebensqualität verbessernd wahrgenommen wird.</p> <p>Diesen Patientenwunsch respektierend und der Datenlage zu Teduglutid entsprechend wurde konsensual von den Autoren der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen“ diese Empfehlung formuliert: <i>„Teduglutide (stabiles Analogon des Glucagon-like Peptid 2) sollte bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen mit dem Ziel eingesetzt werden, infusionsfreie Tage zu gewinnen.“</i><sup>3</sup></p> <p>Eine Nutzenbewertung von Teduglutid, die diesen patientenrelevanten Endpunkt nicht berücksichtigt, kann aus icht des Stellungnehmenden nicht als valide bezeichnet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Der Endpunkt „Reduktion der Tage mit parenteraler Ernährung“ ist analog zum Morbiditätsendpunkt „Völliges Absetzen der PE“ umfassend darzustellen und zu würdigen.</p>	<p>den Endpunkt „Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p><i>Verkürzte parenterale Ernährung (pE) um mindestens einen Tag pro Woche</i></p> <p>Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte. In Studie CL0600-020 erreichten unter Teduglutid mehr Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der pE um mindestens einen Tag (21 (48,8 %) versus 9 (20,9 %); p = 0,008). In Studie CL0600-004 wurde keine statistische Signifikanz erreicht.</p> <p>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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo.</p> <p>In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen.</p>



## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Online: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm_TrG.pdf).
2. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Sondergutachten 2012 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. 2012. Online: <http://www.svr-gesundheit.de/index.php?id=378>
3. Lamprecht G, Pape U, Witte M, Pascher A. Aktuelle Ernährungsmedizin 2014; 39:e57–e71
4. European Medicines Agency (EMA). EPAR\_Product\_Information Revestive/Teduglutide, Online: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002345/WC500132926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002345/WC500132926.pdf)
5. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Gastroenterology 2012; 143(6):1473–1481.e3
6. Pape U, Weylandt K, Knappe-Drzikova B, Gerlach U, Pascher A. Aktuelle Ernährungsmedizin 2013; 38(02):132–46
7. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, Gabe S, Hébuterne X, Gambarara M, Gottrand F, Cuerda C, Thul P, Messing B, Goulet O, Staun M, Van Gossum A; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Working Group of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. Gut 2011; 60(1):17-25
8. Gerlach UA, Reutzel-Selke A, Pape UF, Joerres D, Denecke T, Neuhaus P, Pascher A. Waitlist characteristics of patients at a single-center intestinal and multivisceral transplant program. Transpl Int 2013; 26(4):392-401
9. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, Forbes A, Gabe S, Gillanders L, Holst M, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Klek S, Oivind I, Olde Damink S, Panisic M, Rasmussen HH, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM, Shaffer J; the Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure and the Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2014 Sep 21. pii: S0261-5614(14)00234-9. doi: 10.1016/j.clinu.2014.08.017. [Epub ahead of print]

## 7.6 Stellungnahme Dr. med. Ulrike von Arnim

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Teduglutid/Revestive
Stellungnahme von	Dr. med. Ulrike von Arnim Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer :Dr. med. Ulrike von Arnim

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg wird das gesamte Spektrum von Erkrankungen an der Speiseröhre, dem Magen- Darm Trakt, sowier Leber und der Bauchspeicheldrüse behandelt.</p> <p>Zurzeit behandeln wir zwei Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS).</p> <p>Meine Stellungnahme als Oberärztin erfolgt vor dem Hintergrund lang-jähriger Erfahrung mit KDS-Patienten und der Möglichkeit des direkten Vergleichs der symptomatischen Behandlung durch parenteraler Ernährung (PE) mit der medikamentösen Therapie mit Teduglutid.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA des Wirkstoffs Teduglutid ist durch Nicht-Berücksichtigen des Endpunktes „<i>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen</i>“ in der Präsentation patientenrelevanter Ergebnisse unvollständig.</p>	
<p>Anmerkung: In der Nutzenbewertung des G-BA ist der Endpunkt „<i>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen</i>“ nicht berücksichtigt worden:</p> <p>Der Endpunkt findet sich im Dossier-Modul 4 unter 4.4.2.2.1.2 „Weitere Wirksamkeitsendpunkte“ sowie in der Publikation der Studienergebnisse (Jeppesen et al. 2012<sup>1</sup>).</p> <p>Für die Indikation KDS gab und gibt es bisher keine medikamentöse Therapie, die eine Ableitung von Studienendpunkten zugelassen hätte. Die Ableitung patientenrelevanter Endpunkte von der symptomatischen</p>	<p><b>Es wurden die folgenden Endpunkte in der Kategorie Morbidität berücksichtigt:</b></p> <p><i>Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung (pE) in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline. In der Interventionsgruppe waren ca. 63 % der Patienten Responder, in der Kontrollgruppe ca. 30 %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid (p = 0,002).</p>

Stellungnehmer :Dr. med. Ulrike von Arnim

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie mit PE, also Flüssigkeitsvolumenänderungen, ist somit folgerichtig.</p> <p>Die Patientenrelevanz des Endpunkts „<i>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen</i>“ wird im Folgenden an Hand eines Falles aus unserem Versorgungsalltag dargestellt: Männlicher Patient, *1951, Erstvorstellung 02/2011</p> <p>Vorerkrankungen: 1983 Hodenkarzinom mit OP und RCTx; 1989 chronischer Subileus, Dünndarmteilresektion; 11/2004 Adhäsiolyse und Jejunumsegmentresektion; 6/2010 Hemikolektomie und Nephrektomie rechts; seit Ende 2010 wiederholte Sepsisschübe; 10/2010 Wechsel Portsystem)</p> <p>02/2011 erstmals Aufnahme:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 68 kg, 180 cm, BMI 21</li><li>• Sepsis</li><li>• Portexplantation und Anlage PICC Line</li><li>• Dünndarmlänge ca. 80 cm, Colonstumpf ca. 50 cm</li><li>• Malabsorptionssyndrom</li><li>• Entlassung mit parenteraler Zusatzernährung von 1,4 L Clinomel und parenterale Gabe von 2 L 0,9% NaCl, Maltodextrose p.o., MCT; durchschnittliche tägliche Infusionsdauer ca. 7 Std. über die Nacht</li><li>• Planung des Wideranschlusses lt. Chirurgie frühesten in ½ J.</li></ul> <p>6/ 2011, 10/ 2012, 10/2013, 11/ 2013 und 2/2014 stat. Aufnahme: •</p>	<p><i>Kategorisierte Response</i></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 war die kategorisierte Response, ein Score in dem frühere, dauerhaftere und größere Reduktion der pE zu höheren (d.h. besseren) Werten führt. Das Studienprotokoll sah eine hierarchische Testprozedur vor; sodass zunächst die höhere Dosierung (0,10 mg/kg/Tag) gegen Placebo getestet werden sollte und sofern dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war, keine weiteren Tests vorgesehen waren. Der Unterschied zwischen Teduglutid 0,10 mg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch nicht signifikant. Der statistisch signifikante Unterschied (<math>p = 0,007</math>) zwischen der Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag und der Kontrollgruppe ist somit lediglich als explorativ zu betrachten.</p> <p>Angaben zu minimaler klinisch relevanter Differenz (MID) für diesen Endpunkt liegen nicht vor.</p> <p><i>Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung</i></p> <p>Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die dauerhaft auf pE 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 pE und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.</p> <p>Ein komplettes Absetzen der pE konnte in Studie CL0600-020 weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe erreicht werden.</p> <p>In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE völlig absetzen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.</p>

Stellungnehmer :Dr. med. Ulrike von Arnim

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sepsis (6/2011) oder Bacteriämie (10/2012, 10/2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piccline ex, neue Piccline</li> <li>• Antrag auf Kostenübernahme bei Zulassung von Teduglutid wegen wiederkehrender Bakterieninfektionen positiv durch eine gesetzliche Krankenkasse beschieden (10/2012)</li> <li>• Chirurgisches Konsil: zur Zeit kein Wiederanschluss (10/2012)</li> <li>• Spondylodiszitis L3/4 mit intraspinalem Empyem mit pos. BK mit Klebsiella oxytoca -&gt;radikalem Debridement mit BS-Resektion (11/2013) Uni Leipzig</li> </ul> <p>3/ 2014 erste Gabe von Teduglutid 0,34 ml (= 0.05 mg/kg KG) subcutan tgl. vor der Zulassung in Deutschland im Rahmen eines Compassionate Use Programms</p> <p>4/ 2014 erneutes Teduglutid Rp. 0,41 ml bei 82 kg BMI 25</p> <p>Reduktion der Heimparenteralen Ernährung von 7x auf aktuell nur noch 3x pro Woche in weniger als zwei Monaten, BMI 25, Plan weitere Reduktion der PE auf 2x/ Woche seit Anfang 12/2014. WV Januar 2015.</p> <p>Durch die Teduglutid-Therapie hat unser KDS-Patient das in der AWMF-Leitlinie 073 – 026 genannte Therapieziel, die Reduktion der Anzahl der Tage mit parenteraler Ernährung (PE) (Lamprecht et al. 2014; mit starkem Konsens empfohlen: „<i>Teduglutide (stabiles Analogon des Glucagon-like Peptid 2) sollte bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen mit dem Ziel eingesetzt werden, infusionsfreie Tage zu gewinnen.</i>“<sup>2</sup>), nach relativ kurzer Zeit erreicht. Diese The-</p>	<p>In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation für den Endpunkt „Komplettes Absetzen der parenteralen Ernährung“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.</p> <p><i>Verkürzte parenterale Ernährung (pE) um mindestens einen Tag pro Woche</i></p> <p>Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der pE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte. In Studie CL0600-020 erreichten unter Teduglutid mehr Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der pE um mindestens einen Tag (21 (48,8 %) versus 9 (20,9 %); p = 0,008). In Studie CL0600-004 wurde keine statistische Signifikanz erreicht.</p> <p>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. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen jedoch keinen Vorteil von Teduglutid im Vergleich zu Placebo.</p> <p>In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer :Dr. med. Ulrike von Arnim

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rapie leistet einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung seiner Lebensqualität.	
<p>Anmerkung:</p> <p>Das in der Nutzenbewertung zu findende EMA-Zitat „... <u>„rather time of infusion than fluid volume is relevant for patients daily life and in this regard the evaluation of quality of life would be important“</u> ist von geringer praktischer Bedeutung, da der Zeitaufwand direkt mit dem zu verabreichenden Flüssigkeitsvolumen korreliert. Die maximale Laufrate ist abhängig von der Zusammensetzung der PE; sie sollte beispielsweise für Glucose <math>5\text{mg/kg Körpergewicht} \cdot \text{min}</math> nicht überschreiten<sup>2</sup>. Bei unveränderter Zusammensetzung der PE führt somit eine Reduktion des PE-Volumens bei unveränderter Laufrate unmittelbar zu einem Zeitgewinn.</p>	siehe Antwort zum vorherigen Punkt.

## Literaturverzeichnis

1. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Lyer K, et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure. *Gastroenterology* 2012; 143(6):1473–1481.e3.
2. Lamprecht G, Pape U, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39:e57–e71.

## 7.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Datum	<< 23.Dezember.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Teduglutid/Revistive >>
Stellungnahme von	<< DGVS >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Schreiber, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevanz der Erkrankung</p> <p>Das Kurzdarmsyndrom ist in der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) definiert als ein Darmversagen nach ausgedehnter Resektion mit der Unfähigkeit wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darmes (Obstruktion, Dysmotilität, kongenitale Erkrankung, krankheitsassoziierte verminderte Absorption), die Protein-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz mit einer konventionellen Diät aufrecht zu erhalten (1). Das Kurzdarmsyndrom ist mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität sowie einer deutlichen Verringerung der Lebensqualität verbunden und verursacht hohe Kosten für das Gesundheitswesen (2). In Folge des Kurzdarmsyndromes kommt es zu chronischen Diarrhoen, Steatorrhoe, zu Flüssigkeits- und Elektrolytmangel und Nährstoffmangel (3), die häufig eine langfristige parenterale Ernährung erforderlich machen. Im Rahmen eines langdauernden Adaptationsprozesses reagiert der Restdarm mit makroskopischen, mikroskopischen und funktionellen Änderungen auf die Vielzahl von internen und externen Stimuli, z.B. Nährstoffe, gastrointestinale Sekretion, Hormone, Wachstumsfaktoren und andere genetische und biochemische Faktoren, um die resorptive Kapazität zu steigern (4). Dabei können drei Phasen unterschieden werden (5): In der hypersekretorischen Phase, die innerhalb von wenigen Tagen nach Darmresektion beginnt, kommt es zu hohem Stomaoutput mit</p>	

Stellungnehmer: Prof. Schreiber, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sehr schlechter Resorption aller Nährstoffe und von Flüssigkeit. Die Adaptationsphase (48h bis 24 Monate) ist durch zunehmende intestinale Resorption (in Abhängigkeit vom luminalen Nährstoffangebot) charakterisiert. In der chronisch-adaptierten, stabilen Phase ist die maximale Adaptation erreicht mit oraler Autonomie oder parenteraler Supplementierung oder weitgehender/vollständiger parenteraler Flüssigkeitstherapie und Ernährung. Die Adaptationsphase verläuft individuell sehr unterschiedlich und ist von verschiedenen Einflußfaktoren abhängig, u.a. von der postoperativen Anatomie (Typ I: Endenterostomie, Typ II: jejunokolonische Anastomose, Typ III: jejunoileokolonische Anastomose) und der Länge des verbliebenen Restdarmes. Der Adaptationsprozess kann bis zu zwei Jahre dauern.</p> <p>Zusammenfassend handelt es sich bei Teduglutide um eine sichere und nebenwirkungsarme Substanz, die bei Patienten mit nicht-malignem Kurzdarmsyndrom unter einer stabilen parenteralen Ernährung mit dem Ziel eingesetzt werden kann, die parenterale Ernährung langfristig zu reduzieren und Infusions-freie Tage zu gewinnen. Damit verbunden ist für die Patienten eine erhebliche Zunahme an Lebensqualität. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die mit der parenteralen Ernährung verbundenen Komplikationen reduziert werden können.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Schreiber, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Therapieziel</b></p> <p>Da im Rahmen des Adaptationsprozesses die resorptive Kapazität des Restdarmes zunimmt und zu einer erhöhten Aufnahme von Flüssigkeit und Nährstoffen führt, nimmt die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung über die Zeit ab. Einer neueren Untersuchung zufolge besteht beim nicht-malignen Kurzdarmsyndrom eine Abhängigkeit von parenteraler Ernährung nach 1, 2 und 5 Jahren bei 74%, 64% und 48% (6). Ziele der Therapie mit Teduglitide sind: (i) die Unterstützung des Adaptationsprozesses des Restdarmes und die Reduktion der parenteralen Ernährung, (ii) die Reduktion von Komplikationen durch die parenterale Ernährung, (iii) die Verbesserung der Lebensqualität und (iv) die Wiederherstellung der enteralen Autonomie. Teduglitide ist ein glucagon-like peptide-2 (GLP-2) Analogon, das 2012 unter dem Handelsnamen Gattex® (NPS Pharmaceuticals, Bedminster, New Jersey, USA) von der FDA und 2014 in Europa unter dem Handelsnamen Revistive® (Nycomed, Zürich, Schweiz) von EMA zugelassen wurde.</p>	
<p><b>Wirkungsmechanismus</b></p> <p>GLP-2 ist ein aus 33 Aminosäuren bestehendes Peptid, das durch posttranslationale Prozesse aus Proglukagon gebildet wird. GLP-2 wird von Zellen im distalen Dünn- und proximalen Dickdarm sezerniert (sog. Intestinale endokrine L-Zellen) sowie von bestimmten Neuronen im Zentralen Nervensystem. Es hat ver-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Schreiber, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schiedene Funktionen, u.a. Förderung des intestinalen Wachstums, Verbesserung der intestinalen Funktion, Verhinderung von Knochensubstanzabbau und neuroprotektive Wirkungen. Teduglutide ist ein rekombinantes, vor enzymatischer Degradation geschütztes, länger wirksames GLP-2 Analogon. Es konnte an 16 Patienten mit Kurzdarmsyndrom gezeigt werden, dass Teduglutide eine sichere, gut verträgliche und intestinotrope Therapie darstellt, die die intestinale Funktion signifikant verbessern konnte (7).</p>	
<p>Wirksamkeitsnachweis</p> <p>Die Wirksamkeit von Teduglutide wurde kürzlich in zwei großen, multinationalen, randomisierten, doppelt-blinden, Placebo-Kontrollierten Studien untersucht. In die erste Studie wurden 83 Patienten mit Kurzdarmsyndrom und stabilem Infusionsregime eingeschlossen. Es wurden zwei verschiedene Dosierungen (0.05 und 0.10 mg/kg/d) gegen Placebo getestet. Primärer Endpunkt war dabei eine Reduktion des Infusionsvolumens um 20% zu den Wochen 20 und 24 im Rahmen eines 6-monatigen Weaning-Programms. Teduglutide wurde von den Studienteilnehmern gut vertragen, relevante unerwünschte Wirkungen traten nicht auf. Allerdings konnte ein signifikanter Effekt nur für die niedrigere Dosis (0.05 mg/kg/d) gezeigt werden. Nur insgesamt drei Patienten konnten komplett von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden (8). Sekundär- und Surrogatparameter, wie intestinal Zottenhöhe, Citrullin-Spiegel im Plasma und Körpermasse, waren in</p>	

Stellungnehmer: Prof. Schreiber, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Teduglutide-Gruppe signifikant verbessert. Es traten keine Dysplasien in den Interventionsgruppen auf (9). In einer zweiten großen multinationalen Studie wurde die niedrigere Dosis Teduglutide (0.05 mg/kg/d) gegen Placebo getestet. Dabei wurde eine sehr viel aggressivere Weaning-Strategie angewendet, nämlich eine 2-wöchentliche Reduktion der parenteralen Ernährung um 10-30% (10). Erneut zeigte sich, wie bereits in der ersten Studie, ein signifikanter Effekt von Teduglutide über Placebo. In der Verum-Gruppe sprachen mehr als doppelt so viele Patienten an als in der Placebo-Gruppe (63% vs. 30%, P=0.02). Die wöchentliche Reduktion des Infusionsvolumens betrug in der Teduglutide-Gruppe 4.4 l verglichen mit 2.3 l in der Placebo-Gruppe. Über 50% (54%) der mit Teduglutide behandelten Patienten konnten einen Tag/Woche mit der parenteralen Ernährung aussetzen im Vergleich zu nur 23% in der Placebo-Gruppe. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden häufig berichtet, darunter Übelkeit, abdominelle Schmerzen oder periphere Ödeme. Die meisten dieser Symptome besserten sich im Verlauf oder nach kurzer Unterbrechung der Therapie.</p> <p>Mittlerweile existieren Langzeitdaten aus einer Open-Label-Phase der ursprünglichen Studie. Im Langzeitverlauf konnte das hohe Sicherheitsprofil von Teduglutide bestätigt werden, auch die positiven Effekte auf das Weaning der parenteralen Ernährung nahmen zu (11). Nach 52 Wochen konnte bei 68% der Patienten im Teduglutide-Arm mit niedriger Dosis (0.05 mg/kg/d) und bei 52% der Patienten im Teduglutide-Arm mit hoher Dosis (0.10 mg/kg/d) die parenterale Ernährung um mindestens 20% reduziert werden.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Schreiber, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In beiden Teduglutide-Armen konnte bei 68% (niedrige Dosis, 0.05 mg/kg/d) bzw. bei 37% (hohe Dosis, 0.10 mg/kg/d) ein Tag oder mehr pro Woche mit der parenteralen Ernährung ausgesetzt werden. Als Hauptnebenwirkungen traten Kopfschmerzen, Übelkeit und abdominelle Beschwerden auf.</p>	
<p><b>Zusammenfassende Bewertung</b></p> <p>Eine formale Bewertung des Zusatznutzens entfällt, da es sich um ein „orphan-drug-product“ handelt. Ein signifikanter „unmet need“ besteht angesichts der oft tödlich verlaufenden Grunderkrankung, die mit zahlreichen Komorbiditären und erheblichen Folgekosten assoziiert ist.</p> <p>Bei Teduglutide handelt es sich um eine sichere und nebenwirkungsarme Substanz, die bei Patienten mit nicht-malignem Kurzdarmsyndrom unter einer stabilen parenteralen Ernährung mit dem Ziel eingesetzt werden kann, die parenterale Ernährung langfristig zu reduzieren und Infusions-freie Tage zu gewinnen. Damit verbunden ist für die Patienten eine erhebliche Zunahme an Lebensqualität – und nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens einer Reduktion von Folgeproblemen der parenteralen Dauerernährung durch Reduktion der Infusionstage (Leberschäden, metabolische Probleme, Sepsis). Es konnte direkt gezeigt werden, dass die mit der parenteralen Ernährung verbundenen Komplikationen reduziert werden können.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Morbidität und Lebensqualität unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen ergibt sich für Teduglutid eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Teduglutid fest.</p>

Stellungnehmer: Prof. Schreiber, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Literatur</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) Lamprecht G, Pape UF, Witte M, Pascher A und das DGEM Steering Committee. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS: Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – chronisches Darmversagen. <i>Aktuel Ernährungsmed</i> 2014;39:e57-e71.</li><li>(2) AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. <i>Gastroenterology</i> 2003;124:1111-1134.</li><li>(3) Thompson JS, Rochling FA, Wesemann RA, et al. Current management of short bowel syndrome. <i>Curr Probl Surg</i> 2012;49:52-115.</li><li>(4) Buccigrossi V, Armellino C, Tozzi A, et al. Time and segment-related changes of postresected intestine: a 4-dimensional model of intestinal adaptation. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2013;56:40-45.</li><li>(5) Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Review article: intestinal failure. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2006;24:19-31.</li><li>(6) Amiot A, Messing B, Corcos O, et al. Determinants of home parenteral nutrition dependency and survival of 268 patients with nonmalignant short bowel syndrome. <i>Clin Nutr</i> 2013;32:368-374.</li></ol>	

Stellungnehmer: Prof. Schreiber, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(7) Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchmann A, et al. Teduglitide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. Gut 2005;54:1224-1231.</p> <p>(8) Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, et al. Randomized, placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut 2011;60:902-914.</p> <p>(9) Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 2013;47:602-607.</p> <p>(10) Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology 2012;143:1473-1481.</p> <p>(11) O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, et al. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:815-823.</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: Teduglutid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. Januar 2015

von 13.04 Uhr bis 14.16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **NPS Pharma GmbH:**

Herr Dr. Goette  
Herr Dr. Jiresch  
Herr Dr. Hipp

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben  
Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer der **Koordinierungsstelle Kurzdarmsyndrom GmbH:**

Frau Klitzing-Wiest

Angemeldete Teilnehmer der **Universitätsmedizin Rostock:**

Herr Prof. Lamprecht

Angemeldete Teilnehmer der **Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie Charité:**

Herr Dr. Pape

Angemeldete Teilnehmer der **Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg:**

Frau Dr. von Arnim

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten:**

Herr Prof. Ott

Beginn der Anhörung: 13.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer mündlichen Anhörung. Zunächst einmal möchte ich mich dafür entschuldigen, dass Sie eine Stunde zu spät drangekommen sind. Wir hatten schon drei Anhörungen mit jeweils 20 Minuten Verzögerung. Das ist natürlich auch der Thematik geschuldet. Wir wollen hier eben niemanden zu kurz kommen lassen; da kann so etwas einmal passieren.

Wir sind heute in der Nutzen-Bewertung eines Orphans zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms. Der heute stattfindenden mündlichen Anhörung liegt die Dossierbewertung des G-BA vom 01.12.2014 zugrunde. Aus meiner Sicht müssen wir heute insbesondere die von den Experten besonders hervorgehobene Berücksichtigung des patientenrelevanten Endpunktes „Patienten mit mindestens um einen Tag pro Woche verkürzter parenteraler Ernährung nach 24 Wochen“ ansprechen. Gleiches gilt für die Fragestellung, wie dieser im Hinblick auf einen Zusatznutzen zu gewichten ist. Dann müssen wir uns damit beschäftigen, dass in den Studien trotz der bekannten starken Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine parenterale Ernährung keine Effekte aufgezeigt wurden, die einen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Wir sollten außerdem auf alle Fälle auch über Patientenzahlen sprechen. Das ist jetzt natürlich keine abschließende Aufzählung der Dinge, die Gegenstand der Anhörung sein können bzw. sein sollen, sondern das sind die Dinge, die wir auf alle Fälle ansprechen müssen.

Ich muss der guten Ordnung halber die Anwesenheit der gemeldeten Teilnehmer überprüfen. Zum einen haben wir Herrn Dr. Goette von NPS Pharma, dann Herrn Dr. Jiresch, ebenfalls von NPS Pharma, dann Herrn Dr. Hipp, NPS Pharma, dann Frau Orben und Herrn Dr. Pape von der Charité, dann Frau Dr. von Arnim von der Medizinischen Fakultät der Universität Magdeburg und Professor Ott von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. – Es sind alle da.

Der guten Ordnung halber möchte ich folgende Anmerkung machen: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte immer Ihren Namen sowie die entsendende Organisation, melden Sie sich, bevor Sie das Wort ergreifen, und benutzen Sie das Mikrofon.

Mein Vorschlag lautet, dass der pU kurz einführt. Bitte beten Sie nicht die komplette Stellungnahme, die wir alle gelesen haben, runter, sondern gehen Sie auf die Punkte ein, die aus Ihrer Sicht kritisch sind, damit wir diese dann diskutieren können. Wer macht das? – Bitte schön.

**Herr Dr. Jiresch (NPS Pharma GmbH):** Mein Name ist Dr. Jiresch von NPS Pharma. – War das zu laut?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nein. Wir sind dankbar für jede Stimmung, die hier aufkommt.

**Herr Dr. Jiresch (NPS Pharma GmbH):** Sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Gelegenheit, heute zum Thema Teduglutid beim Kurzdarmsyndrom Stellung nehmen zu dürfen.

Ich möchte mir das Eingangsstatement gerne mit meinen zwei Fachkollegen teilen. Mein Name ist Michael Jiresch. Ich arbeite für NPS Pharma als Geschäftsführer Deutschland. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Dieter Goette, Medizinischer Direktor für NPS Pharma in Deutschland. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Wolfgang Hipp vom Beratungsunternehmen saproma; er hat das Nutzendossier zu Teduglutid geschrieben.

NPS Pharma ist in Europa und Deutschland neu. Seit 2014 werden Filialen aufgebaut. Teduglutid mit dem Markennamen „Revestive“ ist das erste Produkt, das diese Firma auf den Markt bringt.

Wir sprechen heute über Kurzdarmsyndrom-Patienten. Es handelt sich dabei um Patienten, die durch Operationen den größten Teil ihres Dünndarms eingebüßt haben und die zum täglichen Überleben auf Infusionen, auf parenterale Ernährung, angewiesen sind. Das bedeutet für sie bis zu 16 Stunden Infusionen – jede Nacht, jeden Tag –, um zu überleben. Die Infusionen werden über einen Venenkatheter oder ein Portsystem zugeführt. Die täglichen Manipulationen an diesem Venenzugang bedingen natürlich ein allgegenwärtiges Infektionsrisiko. Manche dieser Patienten müssen mehrmals im Jahr in die Klinik, weil eine Infektion des Venenkatheters stattgefunden hat. Eine solche Kathetersepsis führt oft auch in die Intensivstation und kann durchaus lebensgefährliche Züge annehmen.

In der Langzeitanwendung hat die parenterale Ernährung nicht selten auch Organschäden, zum Beispiel an Leber und Niere, zur Folge, die bis zur Transplantationspflichtigkeit führen können. Die parenterale Ernährung verkürzt also die Lebenserwartung des Patienten, ermöglicht ihm aber das unmittelbare Überleben, da er Nahrung und Flüssigkeit nicht mehr aufnehmen kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat schon 2009 das Kurzdarmsyndrom als eine komplexe und schwierig zu behandelnde Erkrankung gewürdigt. Teduglutid wurde nun speziell für genau diese Patientengruppe entwickelt und lässt als Wachstumsfaktor die Schleimhaut des verbleibenden kurzen Restdünndarmstückes nachwachsen, sodass der Patient wieder mehr Flüssigkeit und Nährstoffe aus eigener Kraft aufnehmen und resorbieren kann. Das führt dazu, dass das Volumen der parenteralen Ernährung schrittweise reduziert werden und in manchen Fällen sogar ganz abgesetzt werden kann, sodass der Katheter ganz entfernt wird.

Die Zulassung für Teduglutid in Europa ist schon 2012 durch die EMA erfolgt, die Einführung in Deutschland erst zum 1. September 2014. Wir sind durch die frühe Zulassung in der glücklichen Lage, bereits Langzeitdaten über die Wirksamkeit und die Sicherheit zur Verfügung zu haben. Die hat die EMA auch schon in die SmPC aufgenommen.

Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin würdigt Teduglutid und empfiehlt den Einsatz mit dem Ziel, infusionsfreie Tage zu gewinnen.

Für unsere Diskussion heute in dieser Anhörung sind uns drei Punkte besonders wichtig:

Der erste Punkt wurde vom Herrn Vorsitzenden bereits angesprochen. Der Endpunkt „Tage ohne parenterale Ernährung und Zeitgewinn für den Patienten“ ist aus unserer Sicht hochrelevant und sollte in der Nutzen-Bewertung diskutiert und berücksichtigt werden.

Der zweite Punkt: Die Sicherheit von Teduglutid ist gleich Placebo.

Der dritte Punkt: Die Zielpopulation besteht nicht aus allen Kurzdarmsyndrom-Patienten in Deutschland, sondern nur aus einem Teil. Wir schätzen, dass es etwa 800 Patienten sind.

Ich möchte nun Herrn Dr. Hipp bitten, ein paar Sätze zur Patientenrelevanz des Endpunktes auszuführen.

**Herr Dr. Hipp (NPS Pharma GmbH):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses Arzneimittel, sehr geehrte Damen und Herren, ich weiß sehr wohl, dass das Thema Zeit für Sie heute eine besonders große Rolle spielt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie langsam. Keinen Stress.

**Herr Dr. Hipp (NPS Pharma GmbH):** Das war meine Brücke.

(Heiterkeit)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich habe es verstanden. Nehmen wir meinen Einwurf deshalb zurück, Herr Hipp. Ich habe die Dramaturgie nicht durchschaut.

**Herr Dr. Hipp (NPS Pharma GmbH):** Das kommt noch in den laufenden Anhörungen. – Zeit ist in Bezug auf Kurzdarmsyndrom-Patienten ein wichtiger Faktor. Wir reden hier über die Schwerstbetroffenen. Diese Patienten kommen mit den medikamentösen Mitteln, die uns bisher zur Verfügung stehen, nicht von der parenteralen Ernährung herunter. Dass sie einen Restbedarf an parenteraler Ernährung haben, ist für sie von essentieller Bedeutung und stellt praktisch zweierlei dar.

Wie Herr Dr. Jiresch bereits ausgeführt hat, ist die parenterale Ernährung für diese Patienten allemal lebenszeitverlängernd. Gleichzeitig aber nimmt sie ihnen die Chance, am sozialen Leben teilzuhaben, also Zeit für soziale Teilhabe zu haben. Die Volumina, die diese Patienten benötigen, spiegeln direkt ihren Bedarf an parenteraler Ernährung wider. Für den Patienten ist das – denken Sie an Infusionsbeutel – Ausdruck des Ausmaßes ihres Darmversagens. Es zeigt ihnen, was sie nicht mehr alleine leisten können.

Die Volumina bestimmen den Zeitbedarf. Stellen Sie sich einen Patienten vor, der in der Woche 12 Liter an parenteraler Ernährung braucht; wir werden gleich über einen konkreten Patienten sprechen, damit Sie die Möglichkeit haben, sich ein wenig reinzudenken. Das verteilt er auf vier Tage. 3 Liter parenterale Ernährung bedeuten für ihn, dass er eine Infusion mindestens zwölf Stunden anlegen muss.

Wenn wir uns darüber Gedanken machen, was so einen Patienten bewegt, an einer klinischen Studie teilzunehmen, dann können wir das übersetzen in das Thema unseres heutigen Tages: Welches Nutzenversprechen ist für ihn so relevant, dass er die zusätzlichen Belastungen einer klinischen Studie auf sich nimmt?

In der pivotalen Teduglutid-Studie STEPS wurde nicht sehr viel versprochen. Das, was man immer verspricht, ist, dass die Studienergebnisse vielleicht dazu beitragen, dass in Zukunft andere Kurzdarmsyndrom-Patienten davon profitieren.

Was aber haben die Studienteilnehmer an Erwartungshaltung einbringen können? In der Patienteneinwilligungserklärung, die Sie alle kennen, stand: Wir versprechen nichts. – Das ist natürlich redlich. Denn viele Patienten haben ja auch Placebo bekommen. Aber diejeni-

gen, die etwas bekommen, können damit rechnen, dass das Volumen ihrer parenteralen Ernährung vielleicht etwas herabgesetzt wird. Für die Teilnehmer der Studie STEPS war der Punkt der Volumenreduktion so relevant, dass das für sie entscheidungsleitend war; in unserem Sinne war es also patientenrelevant.

Der Patient, über den wir sprechen, hatte eigentlich eine schlechte Prognose. Warum? Seine Darmoperation lag mittlerweile fast 16 Jahre zurück. Von den 6 Metern Darmlänge – das ist etwa die Länge des Zwischenraums zwischen diesen beiden Stuhlbänken – sind nur noch 26 Zentimeter verblieben. Nachdem er in die Studie eingetreten ist und diese 24 Wochen durchlaufen hat, wurde sein Bedarf an parenteraler Ernährung von 12 Liter auf 6 Liter herabgesetzt. Somit hatte er einen infusionsfreien Tag mehr.

Die EMA, die Europäische Arzneimittelorganisation, hat in ihrem europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht, besser bekannt als EPAR, dazu konstatiert: Ein oder mehrere Tage, ohne an einen Infusionsschlauch angekettet zu sein, ist wirklich ein patientenrelevanter Nutzen, also ein Nutzen für den Patienten.

Nun hat dieser Patient auch eingewilligt, an der Langzeitverlängerungsstudie STEPS 2 mitzuwirken. Die Teduglutid-Behandlung wurde fortgesetzt. Nach insgesamt 115 Wochen Teduglutid-Behandlung und nach nunmehr fast 19 Jahren konnte bei diesem Patienten die parenterale Ernährung vollständig abgesetzt werden. Das ist sicher kein Standardfall, aber auch kein Einzelfall.

Wie Sie der aktuellen Fachinformation entnehmen können, sind es einige, die in der Studie STEPS 2 tatsächlich vollständig entwöhnt, wie wir sagen, werden konnten. Das heißt, diese Patienten haben das – wenn man auch da wieder den EPAR zitieren darf – ultimative Ziel der Behandlung von Kurzdarmsyndrom-Patienten erreicht.

Aber auch für alle anderen, die in diese Richtung gingen, war jeder Schritt ein wichtiger, ein bedeutsamer Schritt. Das heißt, jede Volumenreduktion ist für den Patienten relevant. Wenn man das in Zeiteinheiten übersetzt, also in Tage ohne Infusionen, dann sieht man, dass das für den Patienten hochrelevant ist. Dieser Endpunkt wurde in der Studie STEPS und in der Langzeitverlängerungsstudie STEPS 2 untersucht. Die Ergebnisse sind nach unserer Auffassung maßgeblich für die Bestimmung des Zusatznutzens von Teduglutid.

**Herr Dr. Goette (NPS Pharma GmbH):** Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich möchte nachfolgend kurz zum Thema Arzneimittelsicherheit Stellung nehmen, weil das Verfahren bereits im September des letzten Jahres begonnen hat und wir in der Zwischenzeit über mehr Daten zur Arzneimittelsicherheit verfügen.

Ich darf einmal kurz auf die Ausgangssituation vom 1. September 2014 zurückkommen. In den Zulassungsstudien der Phase 3 war bezüglich der Häufigkeitsverteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Teduglutid und Placebo festzustellen. Das heißt, dass die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Teduglutid nicht höher als unter Placebo war.

In der Zwischenzeit verfügen wir über Daten aus der offenen Langzeitverlängerungsstudie STEPS 2, die insgesamt 88 Patienten bis zu 30 Monate eingeschlossen hat. Wir können feststellen, dass in dieser Studie im Vergleich zur STEPS-1-Studie keine neuen unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgetreten sind. Das heißt, das Sicherheitsprofil hat sich überhaupt nicht verändert.

Sie wissen auch, dass das Präparat seit fast zwei Jahren in den USA auf dem Markt verfügbar ist. Wir verfügen deswegen in der Zwischenzeit über Erfahrungen aus etwa 600 Patientenjahren. Es sind inzwischen auch vier Periodic Safety Update Reports an die Behörden geschickt worden.

Aus den amerikanischen Post-Marketing-Surveillance-Daten wissen wir, dass drei neue Nebenwirkungen gesehen wurden. Es handelt sich hier um Einzelfälle, die in das NPS-interne Core Data Sheet aufgenommen worden sind. Sie sind auch bereits in die amerikanische Patienteninformation aufgenommen worden. Der nächste Schritt ist, dass sie nach der Abstimmung mit der EMA mit der nächsten Änderungsanzeige in die deutsche Fachinformation und in die Gebrauchsinformation aufgenommen werden. Diese drei Einzelfälle haben nicht zu einer Änderung des weiterhin positiven Nutzen-Risiko-Profiles von Teduglutid geführt.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die inzwischen vorliegenden Langzeitdaten der STEPS-2-Studie und die Post-Marketing-Surveillance-Daten aus den USA aus den letzten zwei Jahren das bekannte Nutzen-Risiko-Profil unterstützen. Das heißt, dass die Substanz sicher angewendet werden kann. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Bevor ich die Wortmeldeliste abarbeite, können Sie vielleicht für ein bisschen Klärung sorgen. Im EPAR von 2012 wird von mehreren Krebsfällen berichtet, von denen man zwei möglicherweise kausal auf die Anwendung des Wirkstoffes zurückführen kann. Deshalb wird hier gesagt: Patienten, die behandelt werden, müssen einem Screening unterworfen werden. Es ist im Rahmen von Studienauflagen sicherzustellen, dass hier eine entsprechende Beobachtung erfolgt. – Es gab aufgrund dieser Ungewissheiten außerdem eine Anwendungsbeschränkung auf maximal ein Jahr. Hat sich das mittlerweile in irgendeiner Form verändert? Denn wenn dem so wäre, dann wäre die Aussage „Sicherheit gleich Placebo“ natürlich eine sehr kühne Aussage, die man zwar so in den Raum stellen kann, die aber offensichtlich nicht nur von mir, sondern auch von der EMA in dieser Form nicht geteilt wird.

Lange Rede, kurzer Sinn: Ist der EPAR von 2012 überholt? Hat es da Veränderungen bzw. Klarstellungen gegeben, oder stehen diese Fälle und Nachbeobachtungspflichten noch immer im Raum?

**Herr Dr. Goette (NPS Pharma GmbH):** Im Rahmen der klinischen Studien wurde in einem Zentrum bei drei Patienten der Verdacht auf eine bösartige Neubildung geäußert. Für diese drei Patienten liegen Bewertungen von Experten und natürlich auch seitens der Behörden vor. Wir wissen, dass die Behörden in einem Fall keinen Zusammenhang mit der Einnahme des Präparates sehen. Die anderen beiden Fälle sind im Einzelnen diskutiert worden.

Letztlich konnte ein gewisses Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Deswegen haben die Behörden, sowohl die FDA als auch die EMA, als Auflage ein Register angeordnet. Dieses Register wird in den nächsten 15 Jahren aktiv. Wir werden insgesamt 1 300 Patienten einschließen, davon 50 Prozent mit aktiver Substanz, und 50 Prozent werden als Kontrollgruppe dienen. Die Rekrutierungszeit dieses Registers wird fünf Jahre betragen, die Nachbeobachtungszeit zehn Jahre.

Das Register ist in den USA bereits aktiv. Dort sind die ersten Patienten eingeschlossen. In Deutschland sind wir in den Vorbereitungen. Wir haben vor, dass sich in Deutschland sechs

Expertenzentren an dem Register beteiligen. Wir haben auch bereits Kontakt mit diesen Zentren aufgenommen.

Abschließend lässt sich die Frage vermutlich nur anhand dieser Registerdaten beantworten. Faktum ist aber auch, dass diese Fälle im Rahmen der Zulassung eingehend diskutiert worden sind. Karzinompatienten sollen nicht mit der Substanz behandelt werden. Sie sollen auch nicht behandelt werden, wenn diese Erkrankung in den letzten fünf Jahren aufgetreten ist. Wir haben also einen fünfjährigen Sicherheitszeitraum.

Um mehr Sicherheit zu erreichen, wird auch für alle Patienten indiziert, eine Koloskopie durchzuführen, damit mögliche Dickdarpolypen, die im Grunde zunächst gutartig sind, aber ein Potenzial zur malignen Entartung haben, entfernt werden können. Eine zweite Kontrollkoloskopie ist dann nach einem Jahr und weitere im Abstand von fünf Jahren vorgesehen.

Das sind also in wenigen Worten die Sicherheitsmaßnahmen, die wir einhalten werden.

**Herr Dr. Hipp (NPS Pharma GmbH):** Ich habe eine kurze Ergänzung dazu. Die Aussage im EPAR, dass man praktisch weiß, dass man Teduglutid ein Jahr sicher anwenden kann, ist dem Umstand geschuldet, dass für den EPAR eine Zwischenauswertung der Langzeitverlängerungsstudie STEPS 2 mit Stand Juni 2011 durchgeführt wurde. Das heißt, Stand jetzt kann man sagen: Über den gesamten Zeitraum der Langzeitverlängerungsstudie – einschließlich der Hauptstudie STEPS sind das 30 Monate – gibt es klare Daten darüber, dass die Anwendung von Teduglutid sicher ist, mit den entsprechenden Einschränkungen, die wir gerade genannt haben.

**Frau Klitzing-Wiest (Koordinierungsstelle Kurzdarmsyndrom GmbH):** Ich wollte speziell auf den Zeitfaktor, den Herr Hipp erwähnt hat, eingehen. Vorher möchte ich, wenn Sie erlauben, kurz die Koordinationsstelle in ihrer Tätigkeit darstellen. Die Koordinationsstelle Kurzdarmsyndrom wurde 2003, damals mit der Uni Tübingen und Professor Lamprecht, ins Leben gerufen. Wir haben mit sechs Patienten begonnen. Mittlerweile arbeiten wir bundesweit und betreuen 70 Patienten, davon 45 parenterale und 25 Beratungspatienten, die mit oraler Therapie hinkommen.

Wir begleiten diese Patienten auf Wunsch ein Leben lang – neutral, freiwillig und unentgeltlich. Wir erbringen sehr viele ehrenamtliche Leistungen, überwachen die medizinische Therapie, die der Kliniker angeordnet hat, und unterstützen die Hausärzte in ihrer Tätigkeit. Wir sind bei den Arztbesuchen immer dabei, besuchen die Patienten zu Hause und kümmern uns auch um die sozialen Bereiche wie Pflegeversicherung, Teilhabe am sozialen Leben oder Wiedereingliederung in den Beruf.

Ich möchte hier speziell einen Fall von einer Studienpatientin hervorheben – von unseren Patienten waren drei an der Studie beteiligt –, die etwas älter war, einen Mesenterialinfarkt hatte und dauerhaft parenteral ernährt wurde. Sechsmal in der Woche erhielt sie PE, einmal in der Woche Elektrolytlösung. 2010 hat sie mit der Teduglutid-Studie begonnen und im Laufe der Zeit merklich davon profitiert, sodass wir auf drei- bis viermal in der Woche mit der Substitution der parenteralen Ernährung gehen konnten. Sie hat wieder am sozialen Leben teilgenommen. Sie hat nicht mehr unter Müdigkeit und Erschöpfung gelitten. Sie ist sogar in die Oper und mit ihren Enkelkindern ins Kino gegangen. Das alles hat sie vorher ohne Teduglutide nicht gemacht.

Es kam dann dadurch, dass Professor Lamprecht von Tübingen nach Rostock ging, und den dadurch bedingten Arztwechsel zu einem Abbrechen der Teduglutid-Therapie. Daraufhin stellten sich bei ihr gleich wieder Komplikationen wie Müdigkeit, Schlaptheit, weniger Leistungsfähigkeit und weniger Belastbarkeit ein. Sie hat dann auch die Wohnung nicht mehr verlassen. Seit zwei Monaten erhält sie wieder Teduglutid, und es geht ihr deutlich besser. Man hat seitdem die parenterale Ernährung auch wieder zurückschrauben können.

Ich bin der Meinung, dass die Patienten, bei denen die medizinische Indikation angesagt ist, sehr wohl von Teduglutid profitieren, wenn sie auch „nur“ – in Anführungsstrichen – nicht komplett von der parenteralen Ernährung wegkommen, die Substitution aber doch wöchentlich reduzieren können. –Ich bedanke mich.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich möchte zwei Punkte ansprechen. Der erste betrifft die Sicherheit, die in der Diskussion bereits angesprochen wurde. Sie hatten Ihre Aussage, dass es keinen Unterschied gibt, darauf bezogen, dass es im Moment keinen signifikanten Unterschied gibt, und dass das andere sozusagen ein Signal ist, das generiert wurde. Dazu habe ich noch eine kurze Frage. Wir haben hier ein Adenokarzinom im CUP 1 dieser beiden möglicherweise kausalen anderen Lungenkarzinome. Ist es richtig, dass es in den vorklinischen Studien bereits Signale für Adeno-Cas gab? Dieser Faktor spielt eine wichtige Rolle.

**Herr Dr. Goette (NPS Pharma GmbH):** Es ist korrekt, dass in den Toxizitätsstudien, die an Ratten und Mäusen mit der 10- bis 250-fachen Dosierung der Humandosis durchgeführt wurden, Signale aufgetreten sind. Sie wissen aber, dass es sich um sehr hohe Dosierungen handelt. Es ist auch sehr speziesunterschiedlich. Bei der Maus gab es zum Beispiel mehr Signale als bei der Ratte. Es handelt sich aber, wie gesagt, um extrem hohe Dosierungen. Diese sind den Behörden natürlich auch zur Kenntnis gegeben worden und waren bei Beginn der klinischen Entwicklung auch bekannt.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch eine Frage an die Unternehmer bzw. an die klinischen Experten. Sie haben sehr eindrücklich geschildert, dass eine Volumenreduktion – es ist fraglich, ob man das berücksichtigen sollte, da es nicht geplant war – einen Tag ohne Infusionen ermöglicht, es den Patienten dadurch viel besser geht und sie mehr am sozialen Leben teilhaben können. Die Frage ist nur: Warum spiegelt sich das nicht in der Lebensqualität wider? Ist eine Volumenreduktion ausreichend für eine Steigerung der Lebensqualität? Sind einzelne Tage ohne Infusion ausreichend, damit die Lebensqualität wirklich gesteigert wird? Können Sie anhand Ihrer Erfahrung dazu etwas sagen? Mich irritiert das etwas. Denn man würde schließlich eine erhöhte Lebensqualität erwarten.

**Herr Dr. Pape (Charité):** Das spiegelt sich auf jeden Fall in der Lebensqualität wider. Man muss berücksichtigen, dass im Rahmen der Studie ein Lebensqualitätsfragebogen zur Anwendung gekommen ist, der nicht spezifisch abgefragt hat, ob die Reduktion der Tage zu einer spezifischen Lebensqualitätszunahme geführt hat. Das ist auch relativ schwierig abzufragen, weil zum Thema Lebensqualität immer zu einem bestimmten Zeitpunkt vor der klinischen Studienvisite abgefragt wird und wir immer nur einen Momentausschnitt der Situation des Patienten haben. In der Regel ist es ein 24-Stunden-Erinnerungszeitrahmen, der im

Rahmen der Lebensqualitätsfragebögen abgefragt wird. Die weiter zurückliegenden Ereignisse oder Veränderungen sind schwer abbildbar.

Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass in der STEPS-Studie der Anteil der Patienten, die von der parenteralen Ernährung heruntergekommen sind oder infusionsfreie Tage gewonnen haben, wie es die Leitlinie vorschlägt, noch nicht so hoch war wie in der Nachbeobachtungsstudie, sodass diese Gruppe sicherlich unterrepräsentiert ist.

Aus der klinischen Erfahrung – darauf würde ich auch noch gerne ganz kurz eingehen – kann ich Ihnen aber bestätigen, dass die Patienten diesen Gewinn ganz deutlich verzeichnen und dass er sich bei den Patienten auch reproduzierbar einstellt; das ist das, was Frau Klitzing-Wiest gerade schön illustriert hat. Wenn man dieses Wirkprinzip der eigentlich physiologischen Hormonersatztherapie beendet – im Prinzip ist das ganz salopp formuliert das Konzept der Diabetestherapie –, dann ist das reversibel.

Eine ähnliche Erfahrung habe ich in der Vorläuferstudie mit einem Studienpatienten, der an der CL005- und der CL006-Studie – das ist die damalige Verlängerungsstudie – teilgenommen hat, gemacht. Die Studie wurde dann beendet, und das Medikament war nicht mehr verfügbar. Er wurde also von der Medikation wieder heruntergenommen. Er hatte weiterhin sieben Tage die Woche Infusionstherapie. Er hatte außerdem eine erhebliche Reduktion an Volumen und eine Reduktion an Kalorien zu verzeichnen, die er unter der Behandlung infundiert bekommen hat. Er hat all diese Benefits wieder verloren und in einem zeitlichen Intervall von neun Monaten dann tatsächlich Komplikationen erlitten, die zumindest nahelegen, dass diese Therapie nicht nur etwas mit den infusionsfreien Tagen, sondern auch mit dem Auftreten von Langzeitkomplikationen bei diesen Patienten zu tun hat.

Das ist ein Punkt – wenn ich ihn kurz erläutern darf –, der, glaube ich, wichtig ist, auch wenn er in dem Moment in den Studien noch nicht als Endpunkt definiert war. Es ist ein langfristiger Endpunkt, der sicherlich zum Beispiel über das Register dargestellt werden wird und auch bereits Bestandteil des Registerkonzeptes ist.

Diese Patienten haben zusätzliche Langzeitkomplikationen mit häufigen Katheterinfekten durch ihre zentralvenösen Katheterzugänge, die aber die Voraussetzungen dafür darstellen, um die künstliche Ernährung zu erhalten. Diese Katheterinfekte entstehen häufig. Ihre Zahl steigt auch damit, wie häufig die Patienten an- und abgeschlossen werden müssen. Denn An- und Abschluss von Infusionsleitungen sind natürlich ein entsprechendes Risiko, da Bakterien dabei am ehesten in Kontakt mit dem System kommen. Wenn man infusionsfreie Tage gewinnt, dann reduziert man die Anzahl der Katheterzugänge. Es ist gut etabliert, dass die Häufigkeit der Katheterzugänge das Risiko erhöht bzw. die Reduktionen die Anzahl der Infektionen natürlich vermindert, sodass also sicherlich zu erwarten ist, dass die Infekthäufigkeit rückläufig ist. Das wäre für die Patienten sicherlich ein Vorteil, nicht nur wegen des Infektrisikos, sondern auch wegen der Infektkomplikationen: Hospitalisierung, Endokarditis, IV-Antibiotikatherapie, Katheterwechsel etc. Da hängt vieles dran, das für die Patienten hochrelevant ist.

Ich möchte von zwei Patienten berichten, die aktuell mit der Substanz in meiner Sprechstunde behandelt werden. Es handelt sich dabei nicht um Studienpatienten. Beide haben nach einigen Monaten Behandlung bereits einen infusionsfreien Tag gewonnen. Bei der einen Patientin kam es zu einer erheblichen Reduktion der Infusionsvolumina. Beide sind berufstätig. Der eine ist Polizist in der Nähe von Bremen, die andere ist Kindergärtnerin in der Nähe

von Neubrandenburg. Beide verzeichnen eine Zunahme der beruflichen Leistungsfähigkeit, was für diese Patienten, glaube ich, durchaus relevant ist.

Der letzte Punkt im Hinblick auf die Langzeitkomplikationen ist sicherlich, dass abzuwarten ist, wie der Effekt aussehen wird. Das betrifft die Komplikationsrate im Sinne von Stoffwechselfolgekomplikationen, metabolischen Komplikationen an der Leber und am Knochenskelett. Aber auch das wird sicherlich im Rahmen des Registers abgebildet werden und ist sicherlich ebenfalls ein guter Endpunkt, der im langfristigen Verlauf zu untersuchen ist.

**Herr Dr. Goette (NPS Pharma GmbH):** Ich möchte eine kurze technische Ergänzung machen. Wir haben es hier mit seltenen Erkrankungen zu tun. Das heißt, auch die Patientenzahl in den klinischen Studien war eher gering. Für eine seltene Erkrankung war sie relativ hoch, aber im Vergleich zu anderen relativ gering. Die Studie der Lebensqualitätsfragebögen ist validiert worden; Herr Dr. Pape hat an der Validierung teilgenommen. Im statistischen Sinne ist aber wichtig, dass die Studie für den primären Endpunkt und nicht für die Lebensqualität gepowert war. Das mag auch die Erläuterung dafür sein, warum die Statistik nicht so sehr überzeugend aussieht.

**Herr Dr. Hipp (NPS Pharma GmbH):** Es ist richtig, dass es im Summenscore dieses Lebensqualitätsinstruments keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo- und Teduglutid-Gruppe gab. Es ist aber nicht richtig, dass in dieser Studie nicht gezeigt wurde, dass das einen Einfluss hat. Es war vordefiniert, dass man versuchte, die Beziehung zwischen Lebensqualität und der Verringerung des parenteralen Volumens darzustellen. Tatsächlich gibt es einen signifikanten Einfluss der Volumenreduktion auf die Lebensqualität. Die Studie hat also sehr wohl gezeigt, dass es diesen Zusammenhang gibt, allerdings unabhängig davon, ob die Patienten nun Verum oder eben Placebo erhalten haben. In dieser Gruppe gab es natürlich auch Volumenreduktionen.

**Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsmedizin Rostock):** Zu den Tagen, die die Patienten die Therapie reduzieren können, muss man sagen, dass viele dieser Patienten tatsächlich jeden Tag infundieren und in ihrem Volumenbedarf so ausgeprägt sind, dass sie nicht einmal außer der Reihe ohne Weiteres einen Tag aufgeben können. Wenn man das in Lebensqualität oder soziales Dasein übersetzt, bedeutet das, dass man keinen Tag oder keine Nacht einfach einmal feiern, spät ins Kino oder in die Diskothek gehen kann. Es handelt sich dabei übrigens häufig um junge Patienten.

Wenn man sich die Verteilung der Patienten in der STEPS-2-Studie ansieht, stellt man fest: Der Anteil an Patienten, die mehr als einen Tag reduzieren konnten, mit anderen Worten von sieben Tagen nicht nur auf sechs, sondern auf fünf oder auf vier Tage runtergegangen sind, relevant. Für diese Patienten spielt das für ihr soziales Dasein eine große Rolle.

Hinsichtlich der Lebensqualität gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass die Haupteinschränkung von Patienten, die parenteral ernährt werden, Schlaflosigkeit ist. Das hat etwas damit zu tun, dass viele dieser Patienten mit Pumpen ernährt werden, die piepsen. Es ist auch für den Laien unschwer vorstellbar, dass eine Nacht nicht von einer Pumpe begleitet zu sein, in der Regel mit einer besseren Schlafqualität einhergeht. Das kam in der Lebensqualitätsanalyse, die viel mehr Dimensionen untersucht hat, nicht klar hervor.

Den Punkt der Reduktion von sieben auf weniger als sieben Tage, der von Herrn Pape angesprochen wurde, möchte ich unterstreichen. Es gibt exzellente Daten dazu, dass die Häufigkeit von Katheterinfektionen niedriger ist, wenn die Patienten nicht jeden Tag infundieren müssen.

Der letzte Punkt, der hier noch nicht aufgegriffen ist, den Sie aber in Ihrer Einleitung genannt hatten, betrifft die Zahl der Patienten. Die Analyse von Herrn von Websky, an der wir auch beteiligt waren, kommt zu einer vergleichsweise hohen Anzahl von Patienten im internationalen Vergleich. Ich glaube, dass diese Zahl aber sinken wird, weil gar nicht alle Patienten geeignet sind, eine solche Therapie zu bekommen. Außerdem muss die Frage der Genese der Infusionspflichtigkeit aufgegriffen werden. Die Patienten, die das Kurzdarmsyndrom und die Infusionspflichtigkeit als benigne Indikation haben, stellen in den internationalen Untersuchungen nur einen Teil der Patienten dar, die tatsächlich parenteral ernährt werden.

Der Rückschluss, Patienten werden parenteral ernährt und sind damit automatisch Kandidaten für eine Teduglutid-Therapie, ist also nicht gerechtfertigt, sondern diese Zahl wird gehörig dadurch eingeschränkt, dass es Patienten gibt, die nicht teilnehmen wollen, nicht teilnehmen können oder nicht teilnehmen – in Anführungsstrichen – „dürfen“.

**Frau Teupen:** Der Patientenvertretung sind Daten zur Lebensqualität sehr wichtig. Sie hatten gerade schon einige Erläuterungen zu diesem Aspekt gegeben. Ich habe aber noch eine Nachfrage in Bezug auf die Power. Bezogen auf den sekundären Endpunkt gibt es die Validierungsstudie, die 2013 erschienen ist. Darin wird von exzellenten psychometrischen Charakteristika, gerade für den Bereich der Änderungen in der Therapie, gesprochen. Sie haben das zwar eindrücklich geschildert. Vielleicht können Sie aber – außer zu sagen, dass die Power nicht ausreicht – noch erklären, wieso Sie davon ausgehen, dass es trotz des exzellenten Instruments in der Lebensqualität keine Änderung gibt.

**Herr Dr. Hipp (NPS Pharma GmbH):** Es gibt eine Änderung. Ich habe versucht, das darzulegen. Das ist aber natürlich etwas schwierig, weil Interaktion ein sehr abstraktes Konzept ist. Die Herabsetzung des parenteralen Volumens ist, was die Lebensqualität angeht, statistisch signifikant beeinflussend. Das hat sich ungeachtet der Behandlungsgruppen gezeigt. Das heißt, es war unabhängig davon, ob ein Patient der Placebo-Gruppe oder der Teduglutid-Gruppe weniger Volumen hatte. Zwischen diesen Gruppen im Summenscore – das ist richtig – konnte aufgrund der Faktoren, die Herr Goette genannt hat, keine statistisch signifikante Verbesserung gezeigt werden.

**Herr Dr. Mayer:** Sie haben gesagt, es ist theoretisch anzunehmen, dass die Katheterinfektionen abnehmen. Im Rahmen der Studie gab es im Hinblick auf die Katheterinfektionen aber keinen Unterschied, soweit ich es richtig herauslese. Meine Frage lautet daher: Wissen Sie, wie hoch der Anteil allgemein ist? Sie sprachen von sechs bis sieben Tagen an Infusionen pro Woche. Wie viel Prozent haben einen Jugularis-interna-Katheter, und wie viele haben einen Portkatheter? Es spielt schließlich eine Rolle für die potenziellen Infektionen, ob es sich um einen Portkatheter habe oder um einen normalen ZVK habe. – Das wäre meine erste Frage; gleich kommt noch eine zweite Frage.

**Frau Dr. von Arnim (Medizinische Fakultät Universität, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg):** Die Patienten mit einer totalparenteralen Ernährung sind in der Regel über ein Portsystem oder über eine sogenannte PICC Line versorgt. Ich darf in diesem Zusammenhang erwähnen, dass ich in Deutschland die erste gewesen bin, die dieses Medikament als Reimport aus den USA angewendet hat, und zwar bei einem Patienten, der aufgrund von Operationen ein Kurzdarmsyndrom und unter dieser Medikation eine Reduktion seiner Infusionsbedürftigkeit von sieben auf aktuell drei Tage erfahren hat. Zusätzlich war dieser Patient alle acht Wochen aufgrund von Infektionen seiner Portsysteme im Krankenhaus. Einmal kam es sogar zu einem Lumbalabszess, der ihm operativ entfernt werden musste. Es ist eben so, dass es bei dem Patienten seit der Einnahme dieses Medikaments und der dadurch bedingten deutlichen Reduktion der Anschlusshäufigkeit der parenteralen Ernährung nicht wieder zu einer solchen Infektionshäufigkeit gekommen ist.

Ein anderer Punkt ist hier noch nicht zur Sprache gekommen – die anderen Faktoren, die die parenterale Ernährung mit sich zieht, sind alle diskutiert –: Die Patienten haben häufig auch ein Stoma, also einen künstlichen Darmausgang. Wenn sie keinen haben und oral Nahrung zu sich nehmen, dann sind sie durch die Durchfallsymptomatik sehr geplagt. Auch die Häufigkeit dieser Symptomatik konnte bei meinem Patienten deutlich reduziert werden. Er hat ein Ileostoma, also Stoma am Dünndarm. Die Häufigkeit des Wechsels des Stomas hat sich über diese Zeit auch deutlich reduziert. Der Vorteil liegt also nicht nur in der bekannten Komplikationsverringering der Infektionen, sondern auch darin, dass die Patienten Durchfall reduzieren bzw. die Stomabeutelversorgung deutlich verringern können.

**Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsmedizin Rostock):** Zu der Frage, warum in der STEPS-1-Studie die erwartete Reduktion der Katheterseptitide nicht sichtbar war, muss man sagen, dass die Einschlusskriterien beinhalten, dass die Patienten in den vorangehenden sechs Monaten nicht zu häufig stationär behandelt worden sein durften. Das heißt, es gab eine Positivselektion der Patienten, die wenig Infekte hatten, die sehr stabil und mutmaßlich auch – in Führungsstrichen – „sehr gut gepflegt waren. Das reflektiert, glaube ich, dass die sieben Patienten, die in Deutschland rekrutiert wurden, aus drei Zentren kamen, und zwar zwei Zentren mit drei Patienten und einem Zentrum mit einem Patienten. Das ist der typische Unterschied zwischen einer Studienpopulation und einer Situation, die man außerhalb von Studien erwarten darf.

**Herr Dr. Mayer:** Das ist keine Nachfrage, sondern ein Statement. Wir müssen hier eine Zusatznutzen-Bewertung machen. Da sowohl die Lebensqualitätsinstrumente als auch die Erhebung der Infektionen in der Studie nicht repräsentativ waren, fällt es schwer, darin einen Zusatznutzen zu sehen. Das war nur ein Statement.

Ich habe eine Frage bezüglich der Vergleichbarkeit der Interventions- und der Kontrollgruppe in der STEPS-Studie. Soweit ich das in den Baseline Characteristics gelesen habe, war allein in der Kontrollgruppe schon ein um 20 Prozent höheres Infusionsvolumen zum Start zu beobachten, also 10 versus 12 Liter an Infusionen. Gleichbedeutend war auch die Dünndarmlänge um 25 bis 40 Prozent kürzer. Das heißt, die in der Kontrollgruppe hatten 69 Zentimeter, die anderen 69 Zentimeter; median waren es sogar fast 50 Prozent Unterschied. Ist es denn in der Kontrollgruppe überhaupt möglich gewesen, bei einer Intervention deutlich

mehr herauszuholen, wenn der Darm um 40 oder 50 Prozent kürzer ist als in der Interventionsgruppe?

**Herr Dr. Goette (NPS Pharma GmbH):** Die Vergleichbarkeit der Verum- und der Placebo-Gruppe ist gegeben. Das gilt für alle Dimensionen wie Alter und Restdarmlänge zum Beispiel. Diese sind alle statistisch verglichen worden. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das, wovon Sie berichtet haben, sind geringe Abweichungen, die aber zufallsbedingt sind und die das Ergebnis nicht beeinflusst haben. Also nochmals: Zwischen den beiden Gruppen gab es in Bezug auf die Demografie und die Charakterisierung der Erkrankung keine signifikanten Unterschiede.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Nachfrage. Ich kenne die Zahlen aus dem Nutzenbewertungsdossier. Aber der Median der Dünndarmlänge betrug in der Interventionsgruppe 70 Zentimeter und 48 Zentimeter in der Kontrollgruppe. Auch die Mittelwerte waren entsprechend verändert. Es gibt meines Erachtens einen Unterschied von 30 bis 40 Prozent. Ist das nicht signifikant?

**Herr Dr. Goette (NPS Pharma GmbH):** Nur eine kurze technische Erläuterung: Die Länge des physiologischen Darms beträgt zwischen 5 und 8 Meter. Das heißt, wir sprechen bei dieser Population, die in den Studien eingeschlossen worden ist, von schwerkranken Patienten, die einen extremen Kurzdarm hatten. Wir hatten auch Patienten mit nur 25 Zentimeter Restdarm. Dieser geringe Unterschied spielt im Vergleich zur physiologischen Länge also keine Rolle.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine kurze Nachfrage. Es geht ja um, was noch da ist. Da hätte ich jetzt gesagt: Wenn 30 Prozent mehr Darm da ist, der noch irgendwas an Leistung übernehmen kann, dann spielt das doch eine Rolle, unabhängig davon, wie viel ursprünglich dagewesen sein hätte müssen. Es spiegelt sich meines Erachtens auch in dem um 2 Liter erhöhten Infusionsbedarf bei der Kontrollgruppe wieder, dass diese zum Zeitpunkt des Einschlusses letztendlich mehr parenterale Ernährung gebraucht haben.

**Herr Dr. Pape (Charité):** Ich würde das gerne insofern kommentieren, als dass ich darauf hinweisen möchte, dass die Gruppen statistisch als gleichwertig beurteilt worden sind. Man muss aber berücksichtigen, dass die Längenangaben zu den Restdünndarmlängen bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom sehr variabel und sehr unzuverlässig sind. Sie werden nämlich sehr unterschiedlich bestimmt. Zum Teil werden sie aus OP-Berichten abgeleitet, die sich dann im Verlauf der weiteren Betreuung ändern. Da erlebt, glaube ich, jeder Arzt, der die Patienten betreut, seine Überraschungen, weil sich Längenangaben als unzuverlässig herausstellen, zumal der Darm intraoperativ unterschiedliche Längenangaben erlaubt als in vivo, wenn er also tonisiert und aktiv ist.

Sie wissen selber, dass der Darm aufgrund der Peristaltik sehr unterschiedliche Längen annehmen kann. Wir haben selber untersucht, wie gut die postoperativen Darmlängenangaben zum Beispiel mit radiologischen Angaben aus einer Magen-Darm-Passage oder einer Rönt-

gen-Sellink-Untersuchung korrelieren. Das Ergebnis: Sie korrelieren extrem schlecht miteinander, um nicht zu sagen, eigentlich gar nicht, wenn man sie direkt miteinander vergleicht, was in der Natur der Sache liegt.

Ich glaube, die Zuverlässigkeit der Restdarmlänge als prognostischer Parameter in der Differenzierung zwischen knapp 50 Zentimeter und 70 Zentimeter ist nicht nachweisbar. Auch in Analysen unserer eigenen Kohorte, gerade im Rahmen einer Doktorarbeit mit 140 Patienten, sehen wir da keinen Unterschied; denn diese Darmlängenangaben sind sehr variabel und sehr unzuverlässig. Deshalb würde ich eigentlich keine Unterschiede daraus ableiten, weil ich mich auf diese Zahlen nur sehr begrenzt stützen könnte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Wenn ich mir die Zeit der Adaptation von zwischen wenigen Tagen und zwei Jahren ansehe, dann stellt sich mir die Frage – diese richtet sich an die Kliniker –: Gibt es so etwas wie eine Spätadaptation, womöglich auch noch nach drei, vier Jahren? Ich glaube einfach nicht, dass in dem nicht verumarmen – in dem placeboarmen ja durchaus – noch etwas passieren kann. Gibt es da irgendwelche Untersuchungen? Gibt es diesbezüglich irgendwelche Daten?

**Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsmedizin Rostock):** Insgesamt muss man sagen, dass die Physiologie der Adaptation nach wie vor nicht gut verstanden ist. Das Amiot-Paper zeigt, dass es auch Patienten gibt, bei denen es jenseits von zwei Jahren irgendwie besser wird. Ich glaube, dass das für die Frage, die wir hier diskutieren, von untergeordneter Bedeutung ist. Wenn man sich anguckt, wann Patienten im Zusammenhang mit dem Auftreten von Kurzdarmsyndrom versterben, dann sieht man, dass etwa die Hälfte der Patienten innerhalb der ersten anderthalb Jahre verstirbt. Insofern kann man nicht zwei Jahre warten. Im Gegenteil: Der Eindruck, den ich habe, den ich im Augenblick aber nicht mit Literatur unterlegen kann, ist, dass der Anfang des Kurzdarmsyndroms da ist, wo die schlimmen, die lebensbedrohlichen Komplikationen auftreten.

**Herr Dr. Pape (Charité):** Ich kann das, was Professor Lamprecht sagt, nur unterstützen. Zu berücksichtigen ist sicherlich auch, dass diese Daten natürlich retrospektiv erhoben worden sind. Das heißt, die Patienten sind nicht alle zum gleichen Zeitpunkt gleich optimal behandelt worden. Wir erleben es häufig, dass wir Patienten erst im Verlauf vorgestellt bekommen. Wenn sie die Daten des Beginns des Kurzdarmsyndroms dieser Patienten auswerten, bekommen sie natürlich unterschiedliche Datenqualitäten und können nicht von der einen Art der Betreuung, zum Beispiel im Hôpital Beaujon in Paris, das ein weltbekanntes Zentrum ist, auf die vorangegangene Behandlungsqualität Rückschlüsse ziehen. Das ist unsere Erfahrung.

Sicher ist aber: Es gibt am Anfang eine Phase, in der die Patienten noch recht instabil sind, in der die Adaptation aber rasch voranschreitet und in der das physiologische Potenzial abgerufen wird. Das ist sicherlich innerhalb der ersten zwölf Monate am stärksten und vor allem innerhalb der ersten sechs Monate zu erwarten. Deshalb ist es auch richtig, mindestens sechs Monate eine Stabilisierung abzuwarten. Ich habe, glaube ich, in der ersten Woche nach der Zulassung in Deutschland einen Anruf von einem Chirurgen bekommen, der sagte: Ich habe hier dieses Problem. Kann ich den nicht hiermit behandeln? – Da habe ich gesagt:

Nein. Lassen Sie es mal bleiben. Das ist, glaube ich, keine so gute Idee. Der Patient hat noch Potenzial. – Insofern ist Ihre Frage wichtig.

Jenseits von zwei Jahren wird es sehr schwierig. Wenn man das in den Kontext der Studie bringt, muss man sagen: Das waren optimal vorbehandelte Patienten. Das waren sehr restriktive Einschlusskriterien; da kann ich mich auch nur Herrn Lamprecht anschließen. Ich glaube nicht, dass unzureichend behandelte Patienten dabei waren, die noch ein großes intestinales Rehabilitationspotenzial bzw. Restpotenzial aufgewiesen haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Pape, Sie wären jetzt dran gewesen, haben aber gerade gesprochen. Wollen Sie noch etwas sagen?

**Herr Dr. Pape (Charité):** Nein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann Frau von Arnim.

**Frau Dr. von Arnim (Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg):** Es hat sich erledigt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann Herr Rasch, Frau Groß und Frau Müller.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Eine Anmerkung hätte ich auch: Ich wollte mich hinsichtlich der zuvor erfolgten Diskussion zur Lebensqualität auf unsere Stellungnahme verweisen und den Ausschnitt aus dem EPAR zitieren, wo genau auf die Fragestellung verwiesen wird, weswegen es eventuell nicht zu signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Studiengruppen gekommen ist. Dazu macht die EMA differenzierte Aussagen, indem sie auf methodische Herausforderungen verweist, die auf heterogene Ausprägungen bei den Patienten und auf die Seltenheit der Erkrankungen zurückzuführen sind, spricht wiederum auch die Power-Problematik über alle 17 Items hinweg. Ebenso verweist die EMA aber auf einen positiven Trend in der Studie und innerhalb der Studienarme auf signifikante Unterschiede zwischen Baseline und der Messung nach 24 Wochen, da man bei 9 von 17 Items bei Teduglutid-Patienten und bei nur 1 von 17 Items bei den Placebo-Patienten einen Unterschied sieht.

Das Ganze bestätigt nach unserer Auffassung aber auch das, was wir zuvor schon gesagt haben, und zwar, dass es nicht bei jeder Indikation möglich ist, die Lebensqualität idealtypisch zu messen. Es gibt nun einmal indikationsspezifische Herausforderungen und methodische Limitationen, die so hinzunehmen sind. Zumindest sollte im Rahmen der Nutzenbewertung hinreichend gewürdigt werden, dass hier ein Lebensqualitätsinstrument für diese Indikation entwickelt worden ist.

**Frau Groß:** Ich habe eine Frage, die in gewisser Weise im Zusammenhang mit der Lebensqualität steht. Wenn die parenterale Ernährung reduziert wird, dann muss ja im Gegenzug auch eine enterale Ernährung stattfinden, da der Gesamtkalorienbedarf ja der gleiche ist. In

welcher Form wird denn diese enterale Ernährung zugeführt? Handelt es sich um eine normale oder um eine enterale Ernährung?

**Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsmedizin Rostock):** Das Problem ist eigentlich nicht die enterale Ernährung, die zusätzlich zugeführt werden soll, sondern dass der Patient die enterale Ernährung nicht resorbiert, mit anderen Worten: Durchfall hat. Die statistischen Effekte beziehen sich in erster Linie auf die Wasser- und Elektrolyt-Resorption und weniger auf die Resorption von Kalorienträgern. Das ist in den Vorstudien grenzwertig gewesen. Insofern gibt es die Möglichkeit, dass der Patient, das, was er trinkt, und das, was er isst – in erster Linie Wasser und Salz; ich lasse die Makronährstoffe einmal weg –, besser resorbiert. Dementsprechend geht sein Urinvolumen zunächst hoch, und daraufhin kann die parenterale Ernährung entsprechend reduziert werden.

Die Möglichkeit einer spezifischen Diät, um intestinale Rehabilitation in dem physiologisch möglichen Maße voranzutreiben zu lassen, sollte bei allen Patienten genutzt und zum Zeitpunkt, zu dem der Patient dieses Medikament das erste Mal bekommt, auch ausgeschöpft werden. Der Patient muss stabil und in den Händen von jemandem sein, der das ausreichend spezifisch betreut.

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich ziehe meine Frage zurück.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Gerber-Grote.

**Herr Dr. Gerber-Grote:** Es wurde nun mehrfach über die Patientenzahl gesprochen; das ist in diesem Zusammenhang sicherlich nicht ganz leicht. Wir haben sie uns auch sehr genau angesehen und haben nun ein paar Fragen an NPS Pharma, da Sie eine neue Auswertung nachgelegt haben und wir Interesse daran haben, diese zu verstehen.

Ganz allgemein ist zu sagen: Wir denken, dass die Von-Websky-Studie eine der besten Studien ist, die wir in den letzten Jahren gesehen haben, und zwar auch im Vergleich zu anderen Dossiers. Dahingehend die Frage: Warum finden Sie die denn so schwierig? Die ist doch epidemiologisch wirklich sehr gut gemacht worden. Es wundert mich, dass Sie sie kritisieren, selbst wenn sie mit 34 Personen pro 1 Million Einwohner ein erstaunlich hohes Ergebnis hervorgebracht hat.

Sie haben selber eine dänische Studie zitiert, in der 30 Personen pro 1 Million Einwohner an Prävalenz genannt werden. Sie sagen, Sie würden dieser dänischen Studie nicht glauben. Da würde mich einmal interessieren: Warum halten Sie es für so ausgeschlossen, dass die Prävalenz in Dänemark stimmen kann, zumal wir wissen, dass es aus Dänemark zumeist sehr gute Erhebungen und epidemiologische Daten gibt?

In den Ausführungen, die Sie nachgelegt haben, machen Sie zum Teil Annahmen, die wir auch aus der Studie von von Websky nicht nachvollziehen können; die wundern uns. Da sagen Sie zum Beispiel, die Aufteilung auf pädiatrische und Erwachsenenambulanzen sei

mit 50 zu 50 vorzunehmen, und kommen dann bei Kindern zu einer Prävalenz von 94 pro 1 Million Einwohner. Das wäre ja eine exorbitant hohe Zahl. Wir können nicht so ganz nachvollziehen, warum Sie diese Annahmen machen und dann zu einer wenig plausiblen Zahl kommen. Das sind so die Fragen, die sich uns bei der Durchsicht Ihrer nachgereichten Daten oder, sagen wir einmal, nachgereichten Auswertung oder Bemerkung aufdrängen. Dazu würden wir gerne etwas hören.

Abschließend möchte ich noch eine Bemerkung zu etwas machen, das mich wundert. Herr Jiresch, sie sagten eben, Sie würden schätzen, dass es ungefähr 800 Personen sind; das könnten wir dem Wortprotokoll entnehmen. In Ihrer Stellungnahme aber hatten Sie aber 200 bis 765 gesprochen. Das ist wieder eine neue Zahl. Dazu sollten Sie vielleicht etwas sagen.

**Herr Dr. Hipp (NPS Pharma GmbH):** Um es ganz deutlich zu machen: Wir teilen die Einschätzung des IQWiG absolut, dass von Websky eine ganz hervorragende Arbeit geleistet hat, weil er tatsächlich eine offene Frage adressiert hat, die für das Versorgungsgeschehen wirklich wesentlich ist.

Der eigentliche Knackpunkt ist folgende Frage: Hat von Websky alle Kurzdarmsyndrom-Patienten erfasst oder nur diejenigen, die man praktisch mit der Zielpopulation von Teduglutid gleichsetzen kann? In der Publikation selber wurde die Angabe gemacht, dass etwa 1.300 – ich glaube, es waren genau 1.341 – Patienten tatsächlich dezidiert identifiziert wurden, und davon kamen etwas mehr als 1.300 von Spezialambulanzen oder von speziellen Sprechstunden. Die Hälfte der Anzahl der Patienten aus den speziellen Sprechstunden kam aus dem pädiatrischen Bereich.

Nun hatten wir, als wir keine anderen Zahlen zur Verfügung hatten, das gemacht, was man generell macht: Man sagt: Gut, alle Sprechstunden – egal ob pädiatrisch oder nicht pädiatrisch – versorgen gleich viele Patienten. – Deshalb kamen wir zu dieser Überlegung, von der ich aber gleich sagen kann: Zwei Tage später hat sich das erledigt. Warum? Weil wir bei Herrn von Websky nachgefragt hatten und tatsächlich weiterführende Angaben erhielten. Diese weiterführenden Angaben waren folgende: dass von diesen etwa 1.300 Patienten 700 Patienten von chirurgischen Abteilungen gemeldet wurden, 400 von internistischen Abteilungen und 200 von pädiatrischen Abteilungen. Damit stimmt es natürlich nicht, dass wir unter den Kindern eine sehr viel höhere Prävalenz dieses Kurzdarmsyndrom aufgrund dieser Zahlen zu erwarten haben, sondern das entspricht tatsächlich dem Bevölkerungsanteil, den die Kinder ausmachen.

Eine Überlegung, die wir in dieser Stellungnahme auszubreiten versuchten, ist, dass der Unterschied zwischen allen Kurzdarmsyndrom-Patienten und denjenigen, für die letztlich Teduglutid indiziert ist, darin besteht, dass wir für Teduglutid wirklich ausschließen müssen, dass sie noch das Potenzial haben, praktisch auf natürlichem Wege von der parenteralen Ernährung herunterzukommen oder diese Reduktion tatsächlich noch weiterzuführen. Und – so steht es in der Indikation der FI; ich darf es Ihnen vorlesen –: „Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden“ und „Die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden“.

Unsere Überlegung ging dann dahin, zu sagen, dass ein Patient, der von einer chirurgischen Abteilung eines Krankenhauses betreut ist, a priori kein stabiler Patient ist. Warum? Weil es entweder eine perioperative Versorgung ist – das heißt, er wird auf eine Operation vorberei-

tet oder befindet sich in der unmittelbaren Nachbereitung einer Operation –, oder er wendet sich aufgrund von zum Beispiel Katheterkomplikationen wieder an ein Krankenhaus. Das heißt, dass nach unserem Dafürhalten diese Patienten eben gerade nicht die Zielpopulation für Teduglutid ausmachen. Es bleiben dann also diese 400, die von internistischen Abteilungen gemeldet wurden. Diese 400 entsprechen dann wieder etwa einem Drittel dieser 34 pro 1 Million Prävalenz, die Herr von Websky für alle Kurzdarmsyndrom-Patienten entsprechend bezeichnet hat. Damit sind wir wieder in der Größenordnung dessen, allerdings mit einer anderen Herleitung, die wir in der Stellungnahme deutlich gemacht haben.

**Herr Dr. Gerber-Grote:** Ich habe nur eine Rückmeldung. Ich kann das zum Teil nachvollziehen. Vieles kann ich natürlich jetzt nicht prüfen. Sie haben eine mündliche Information, die ich nicht habe. Aber wenn Sie sagen, das könnten auch Personen mit Katheterkomplikationen in chirurgischen Abteilungen sein, würde ich Ihnen widersprechen. Wenn sie das sind, dann sind das gerade Leute, die dauerhaft darauf angewiesen sind. Das heißt, unter den 700, die Sie den chirurgischen Abteilungen zuschlagen, werden Sie wahrscheinlich auch noch welche finden – wir wissen beide nicht, wie viele –, die dauerhaft darauf angewiesen sind. Sie werden dann also eher wiederum eine Untergrenze anmelden. Wir haben auch nicht gesagt, dass die Größenordnung von 34 pro 1 Million realistisch ist, sondern haben auch welche abgezogen, sodass das eine Maximalgrenze ist. Irgendwo dazwischen werden wir uns also bewegen; nur damit wir uns richtig verstehen. Das sind jetzt auch wieder Spekulationen: Ziehen wir die 700 Patienten ganz ab? Dem können wir ja so nicht ganz folgen.

**Herr Dr. Hipp (NPS Pharma GmbH):** Der Unterschied besteht zwischen „dauerhaft“ und „dauerhaft und stabil“. Dauerhaft kann durchaus auch ein Patient sein, der, auch aufgrund seines Situs nach der Operation – denken wir an sehr, sehr kurze verbliebene Darmlängen, an diese 26 cm – mit größter Wahrscheinlichkeit nie von der parenteralen Ernährung herunterkommen wird. Was man aber nicht wird sagen können, ist: Was ist das Minimallevel an parenteraler Ernährung, das man möglicherweise – in Anführungsstrichen – „auf natürlichem Wege“, das heißt mit den bisher bekannten Maßnahmen der intestinalen Rehabilitation, erreichen kann?

Dass die Patienten, die Katheterkomplikationen haben, natürlich dauerhaft Behandelte sind, ist auch völlig unstrittig.

**Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsmedizin Rostock):** Ich würde an dieser Stelle gerne etwas zu Dänemark und zum deutschen Gesundheitssystem sagen. Die Daten aus Dänemark sind insofern besonders, weil in Dänemark nur eine einzige Klinik das Kurzdarmsyndrom überhaupt behandeln darf – das ist das Rigshospitalet – und kein anderer einen Kurzdarmsyndrom-Patienten aufgeben darf. Das ist praktisch Gesetz. Deshalb haben die die höchste Prävalenz für Kurzdarmsyndrom überhaupt.

In dem Von-Websky-Paper ist das zweite methodische Problem, dass nicht nach der Ätiologie der Kurzdarmsituation gefragt wurde. Dazu würde ich gerne das Pironi-Paper von 2006 zitieren. Das italienische Gesundheitssystem ist an dieser Stelle ganz interessant, weil man dort ein bundesstaatliches System hat. 80 Prozent aller Bundesstaaten sind qua Gesetz gezwungen, jeden Kurzdarmpatienten zu melden. Die Daten mögen alt sein – sie sind von

2005 –, aber sie sind in epidemiologischer Hinsicht, glaube ich, sehr gut. Da waren von 22 pro 1 Million erwachsener Patienten, die eine heimparenterale Ernährung bekamen, 13,4 Prozent onkologische Patienten und nur 3,7 Prozent Patienten, die eine benigne Ätiologie hatten.

Ich komme auf das zurück, was ich eingangs gesagt habe: Nur weil ein Patient parenterale Ernährung bekommt, ist er nicht notwendigerweise ein Patient, der Teduglutid-Kandidat ist. Im Gegenteil: Die Zahl der Patienten, die parenterale Ernährung bekommen, wird meines Erachtens auf 20 oder 30 Prozent oder so etwas sinken, die am Ende Teduglutid-Kandidaten sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. –Gibt es weitere Fragen?

**Frau Sander:** Wir haben jetzt ja viel über die gute Wirkweise von Teduglutid gesprochen. Wir hatten auch schon über die Nebenwirkungen oder die Sicherheitsaspekte gesprochen. In der Fachinformation beschreiben Sie, dass im Mindestabstand von fünf Jahren dann immer wieder kontrolliert werden sollte. Es gibt aber auch die Möglichkeit, das früher zu machen, wenn anhand von bestimmten Patientenmerkmalen noch einmal individuell bewertet werden soll. Könnten Sie vielleicht noch etwas dazu sagen, wann das sozusagen in einem geringeren Abstand kontrolliert werden sollte?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich würde, ohne Ihnen vorgreifen zu wollen, sagen: Es kann in einem geringeren Abstand kontrolliert werden, wenn bei der Koloskopie nach einem Jahr eine bestimmte Anzahl von Polypen festgestellt worden ist. Aber ich bin nur Jurist und kein Mediziner. Ich bin auch nicht der pharmazeutische Unternehmer. – Bitte schön.

**Herr Dr. Pape (Charité Berlin):** Wir haben das im Vorfeld auch bei uns in der Gruppe relativ intensiv diskutiert. Das ist das, was die Fachinformation vorschlägt. Ich selber mute meinen Patienten mehr zu; das habe ich ihnen auch bereits angekündigt. Da gibt es einerseits ein wissenschaftliches Begleitprojekt, das gerade auf dem Weg zur Ethikkommission ist; das spielt hier jetzt keine Rolle. Aber andererseits spielt schon eine Rolle, dass wir natürlich den Sicherheitsaspekt sehr ernst nehmen, auch als Gastroenterologen, und diese Patienten sehr regelmäßig in der Überwachung halten wollen.

Ich stelle mir das so vor, dass das eine Patientengruppe mit einem etwas höheren Risiko ist. Deshalb würde ich sie in einem engeren Zeitintervall betrachten, also alle zwei bis drei Jahre. Das heißt also, das kürzere Polypektomie-Nachsorgeintervall würde ich bei Zustand nach Polypektomie mit Adenomnachweis wählen. Das wäre für mich sozusagen die interne Kenngröße.

Wir müssen natürlich ehrlicherweise sagen: Wir haben keine Daten, die das begründen und die das belegen. Deshalb muss man das dem Patienten auch nicht aufdrängen, wenn er das ablehnt. Die Patienten haben verständlicherweise nicht unbegrenzte Euphorie bezüglich Koloskopien; das kann selbst ein Gastroenterologe nachvollziehen.

(Heiterkeit)

Es ist wirklich aber so, dass wir diesen Patienten sozusagen ein theoretisch angenommenes höheres Risiko im Sinne einer Polypengenesen unterstellen können – aber nicht natürlich das Malignitätsrisiko – und deshalb sozusagen etwas engermaschiger kontrollieren wollen. Das ist zumindest das Ergebnis unserer internen Diskussion. – Ich weiß nicht, ob NPS oder die gastroenterologischen Kollegen dazu noch Stellung nehmen wollen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das war plausibel, was gesagt worden ist. – Dann frage ich: Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, falls aus Ihrer Sicht noch zwei, drei Dinge zusammengefasst werden sollen, dies zu tun, und dann würde ich die Anhörung an diesem Punkt – mit einiger Verspätung, aber immer noch in unserem Range – schließen wollen. Wer macht das? – Bitte schön.

**Herr Dr. Jiresch (NPS Pharma GmbH):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die tiefgehende Diskussion. Ich darf die drei Punkte zusammenfassen:

Zum Endpunkt „Tage ohne parenterale Ernährung“ ist die Relevanz für die Patienten eingehend diskutiert worden. Wir möchten Sie bitten, dies bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Die Sicherheit ist im Wortsinne nicht identisch. Die geringen zusätzlichen Informationen, zusätzlich zu den randomisierten placebokontrollierten Studien, sind diskutiert worden. Ich hoffe, Sie konnten überzeugt werden, dass das Sicherheitsprofil ein sehr gutes ist und dass insbesondere in den Langzeitdaten keine neuen Signale, keine neuen Qualitäten von Nebenwirkungen oder Risiken zutage getreten sind.

Die Zielpopulation wird sicherlich auch noch in den folgenden Preisverhandlungen zur Sprache kommen. Ich möchte Ihnen eine Information zum Stand heute geben: Wir haben jetzt viereinhalb Monate Zeit gehabt, seit 1. September, das Präparat aktiv zu besprechen; das tun wir mit einer Handvoll von vier Key Account Managern auch. Wir haben Stand heute zwölf Patienten in Deutschland auf Teduglutid. Das heißt, die Patientenauswahl – das können die Kliniker sicher bestätigen – ist eine sehr spezifische. Es ist auch wichtig und richtig für uns, damit die wenigen Patienten, für die es wirklich passt, auch dauerhaft darauf bleiben und den Nutzen haben. Das sind eben nur einige wenige ausgewählte Patienten.

Wir möchten Sie gerne bitten, diese drei Punkte in Ihren nachfolgenden internen Diskussionen und in der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. Wir möchten gerne dafür plädieren, Teduglutid einen beträchtlichen Zusatznutzen zuzuerkennen. Wir danken nochmals für Ihre intensive Diskussion und die spannenden Fragen, die Sie uns gestellt haben. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir bedanken uns auch für all die Geduld in der Warteschleife hier und dann für die Diskussion, die wir führen konnten. Wir werden das zu gewichten haben und dann unsere Entscheidung treffen.

Ich beende damit diese Anhörung. Wir machen in 30 Minuten, um 14.45 Uhr, mit der fünften Anhörung für heute weiter. – Danke.

Schluss der Anhörung: 14.16 Uhr

