

Mündliche Anhörung



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 diejenigen, 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 bedeutender 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 nächs-

ten 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 Dickdarmpolypen, 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, Schlappeheit, 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 Kalo-

rien 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 Stoffwechselkomplikationen, 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 gewertet 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 Durchfallssymptomatik 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 Komplikationsverringern 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 Anführungsstrichen – „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 Röntgen-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 vorzustatten 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. Dagegen 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 vorbereitet 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 Führungsstrichen – „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 engmaschiger 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