

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 5. Dezember 2016
von 10.00 Uhr bis 10.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

Angemeldeter Teilnehmer von der **Universität Rostock**:

Herr Prof. Dr. Däbritz

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

Herr Dr. Busch

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

Herr Müller
Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch
Herr Levin

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Selbstverständlich sollten wir auch die Eltern nicht vergessen, deren Alltagsaktivitäten durch die parenterale Ernährung der Kinder erheblich beeinträchtigt sind. Vor diesem Hintergrund ist nachzuvollziehen, warum der G-BA in seinem Beschluss zu Teduglutid bei Erwachsenen eine Reduktion der parenteralen Ernährung als patientenrelevant bezeichnet hat, und es sollte eigentlich eine Selbstver-

ständigkeit sein, dass dies für Kinder erst recht gilt. Teduglutid hat in der pädiatrischen Studie TED C13-003 gezeigt, dass trotz schlechter Prognose für die Patienten innerhalb von nur zwölf Wochen eine Reduktion des parenteralen Ernährungsvolumens von 39 Prozent erreicht wurde; darüber hinaus konnte bei drei von 15 Patienten mit der zugelassenen Dosierung die parenterale Ernährung vollständig abgesetzt werden; das ist ein beeindruckendes Ergebnis.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Piehl (Shire): Die Gewichtsverläufe hat man einfach so dokumentiert, es gibt ja entsprechende Voraussagen, wie viel Gewicht ein Kind in der Zeit hätte zunehmen müssen, das hat man entsprechend verglichen, und man hat quasi feststellen können, dass die Gewichtszunahme bei den Kindern analog der zu erwartenden Gewichtszunahme gewesen ist. Dies ist ja auch wichtig, natürlich

kann man sonst sagen: Man hat die parenterale Ernährung, und die Kinder wachsen nicht mehr. Aber das war nicht der Fall. Ansonsten das Absetzen: Im Wesentlichen hat man sich da an dem Erwachsenenbereich orientiert. Man hat sich angeschaut, wie denn das Urinvolumen zunimmt, ob auch sichergestellt werden kann – – Wenn ich die parenterale Ernährung zurückfahre und dann weniger Urin produziert wird, heißt es, dass der Körper offensichtlich zu wenig Nährstoffe und zu wenig Flüssigkeit bekommt. Entsprechend muss dann auch das Urinvolumen zunehmen, und dann kann man ja sehen: Offensichtlich kommt das durch die orale Ernährung zustande. In der Tat muss das bei den Patienten so sein, dass sie mindestens drei Monate lang stabil ihre parenterale Ernährung bekommen haben, was bedeutet, dass es hier keine Änderungen mehr bei den Patienten gab. Es war ja auch ein Einschlusskriterium, dass man quasi davon ausgegangen ist, dass bei diesen Kindern mit den bisher angelegten Methoden keine weitere Verbesserung hinsichtlich des Absetzens der parenteralen Ernährung erzielt werden konnte.

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

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

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

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

Zur zweiten Frage nach der Altersverteilung: In der Tat ist es ja so, dass die Kinder, die eher an dem Arm der Standardtherapie waren, ungefähr zwei Jahre jünger gewesen sind. Das liegt daran, dass Eltern quasi entscheiden konnten, in welchem Therapiearm ihre Kinder eingeordnet werden. Die Eltern von jüngeren Kindern waren eher bereit, noch weiter die Standardtherapie zu bekommen, weil da immer noch so ein bisschen die Hoffnung war: Vielleicht passiert da doch noch was. Je älter die Kinder waren, desto eher haben die Eltern und auch die Ärzte darauf gedrängt, dass die Kinder das Teduglutid bekommen. Hintergrund ist einfach Folgender: Je jünger die Kinder sind, desto wahrscheinlicher ist es, dass eine Verbesserung hinsichtlich der Ernährungssituation besteht. Je älter die Kinder sind, desto schlechter ist die Prognose. Anders ausgedrückt: Die Kinder bei den Schwerbe-

troffenen, die noch eine bessere Prognose haben, haben weiter die Standardtherapie bekommen, und die Kinder mit einer entsprechend schlechteren Prognose haben die zu untersuchende Substanz bekommen, sodass man hier eher die Verzerrung zuungunsten von Teduglutid bekommen hat.

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

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

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

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

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank für die Antwort. – Das war genau die Frage, die ich jetzt im Anschluss dann auch stellen wollte. Also bei der vergleichende Folgestudie TED-C14-006, die in diesem Fall dann nicht Wahlfreiheit hat, sondern – bitte korrigieren Sie mich – doppelblind geplant ist und auch über 24 Wochen läuft, da ist ja der CSR für Dezember 2017 angekündigt. Steht das so noch, und welche Ergebnisse sind dann zu erwarten? Vielleicht können Sie da einfach ein bisschen etwas dazu sagen, vor diesem Hintergrund, dass da unter Umständen validere Ergebnisse zu erwarten wären.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung?

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Hipp (Shire): Es wird der PedsQL eingesetzt, der speziell dann zum Einsatz kommt, wenn aufgrund der Konstellationen auch Eltern, Betreuende betroffen sind. Es gibt jetzt keinen krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen für Kinder für das Kurzdarmsyndrom. Der Aufwand wurde ja betrieben für die Erwachsenen, aber Sie können sich vorstellen, dass bei der geringen An-

zahl von Patienten es schlicht ethisch nicht vertretbar wäre, parallel noch eine Entwicklung eines spezifischen Lebensqualitätsfragebogens voranzutreiben.

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Hipp (Shire): In der Erwachsenenstudie wurde von der EMA konstatiert, dass die Sicherheitsdaten gleich sind. Das ist statistisches Zittern, was sie da gezeigt haben. Dass man keine Langzeitdaten zeigen kann, ist schlicht dem Umstand geschuldet, dass man wirklich über Langzeitkomplikationen spricht. Vergleichen Sie es zum Beispiel mit der Situation bei Hepatitis C, da haben wir uns ja auch geeinigt, SVR als patientenrelevanten Endpunkt anzuerkennen. Die nicht erfolgten Leberzirrhosen, die nicht vorzunehmenden Lebertransplantationen wurden auch nicht damit korreliert in Langzeitstudien; aber es ist einigermaßen evident, dass das, was direkt auf eine parenterale Ernährung zurückzuführen ist – es gibt ja ein Krankheitsbild, das PNALD heißt: Parenteral Nutrition Associated Liver Disease, also eine Lebererkrankung, die auf diese parenterale Erkrankung zurückzuführen ist –, dann weniger wird. Die Experten, die bei der letzten Anhörung hier waren, haben auch deutlich gemacht, dass, wie Herr Piehl schon aufzeigte, jedes neue Anlegen von Infektionen natürlich die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit sich bringt, sodass auf Sicht sicherlich zu erwarten ist – und da reden wir nicht über 24 Wochen, sondern über mehrere Jahre –, dass sich solche Unterschiede dann auch zeigen.

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen?

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

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

Herr Kulig: Wir müssen einmal ein bisschen auf die Frage der Vergleichbarkeit der Arme und der Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation der Zulassung zurückkommen. Es ist ja zugelassen von einem Jahr bis 17 Jahre jetzt, und da haben Sie vorhin Bemerkungen gemacht, die ich noch nicht so ganz einordnen kann und teilweise auch ein bisschen widersprüchlich fand. Wie gesagt haben wir im Placebo-Arm nur Patienten, die die Altersgruppe der Ein- bis Dreijährigen abbilden und im Verumarm auch nur einen Patient für die älteren, also 13 bis 17 Jahre, obwohl die Zulassung den gesamten Altersbereich eins bis 17 betrifft. Diese Extrapolation der Ergebnisse kann man eigentlich nur machen, wenn der natürliche Verlauf in dieser Altersklasse gleich ist. Sie haben vorhin gesagt, die Eltern hätten gerade in der jungen Altersklasse Teduglutid gewählt, weil man sich gerade am Anfang noch erhofft, dass der Effekt groß ist, dass der noch nicht so – –

(Herr Dr. Hipp: Das war andersherum!)

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

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

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

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

(Herr Kulig nickt)

– Dann Frau Groß.

Frau Groß: Ich habe eine Frage zum Absetzen der parenteralen Ernährung. In dem Moment, in dem ich die parenterale Ernährung absetze, was bedeutet das für den Patienten? Auf welche Ernährungsform wird er dann umgestellt? Ich würde jetzt vermuten, dass, da ja nach wie vor ein Kurzdarmsyndrom vorliegt, die Nahrung immer noch in aufgeschlossener Form über einen langen Zeitraum gegeben werden muss; das wäre möglicherweise eine enterale Ernährung mittels einer Pumpe. Was bedeutet das dann für den Patienten, diese Option, dieses Absetzen auch in Bezug auf gegebenenfalls mehr Freiheit? Wir haben ja auch vom Spielraum gesprochen, den Kinder beispielsweise brauchen. Das würde mich jetzt einmal konkret interessieren.

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

Herr Dr. Busch (Uniklinik KJM Tübingen): Das ist ein ganz wesentlicher Punkt: Wie geht es dann weiter? – Sie haben recht, es ist nicht so, man ist weg von der parenteralen Ernährung und alles ist gut, sondern es ist ja ein Kurzdarm da, es ist teilweise ein Darmversagen da, und die Nahrung muss irgendwie zugeführt werden; das erfolgt idealerweise in der Kombination zwischen einer enteralen, also einer Sondenernährung, und eben der oralen Ernährung. Als Kliniker ist es uns ganz wichtig, dass auch das Orale möglichst gefördert wird. Das hat verschiedene physiologische Hintergründe. Auch diese enterale Ernährung, die Sondenernährung, ist intensiv, ist aufwendig, ist aber überhaupt nicht zu vergleichen mit dem, was bei parenteraler Ernährung zu sehen ist, insbesondere hinsichtlich der Risiken. Parenterale Ernährung – das haben wir schon gehört – geht auf den Knochenstoffwechsel, geht auf die Leber, es gibt ein sehr hohes Infektionsrisiko durch die Kathetherthrombosen; da ist ein ganzes Spektrum an Risiken, die ich bei der enteralen Ernährung einfach nicht habe. Das ist das Risikospektrum, das andere ist die Freiheit, das heißt auch, die enterale Ernährung kann zum Bei-

spiel als Portionsgabe, oder als Beigabe gegeben werden. Selbst, wenn ich diesen Aufwand betreibe, ist er viel weniger belastend, zeiteinschränkend und mobilitätseinschränkend als die parenterale Ernährung. Für die Entwicklung des Kindes heißt dies, dass wichtige Sachen wie Kindergarten, Schule, körperliche Bewegung damit eben eher möglich als mit der parenteralen Ernährung sind. Da gibt es einen eklatanten Unterschied, ja.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Busch (Uniklinik KJM Tübingen): In der Websky-Studie wird versucht, alle Kurzdampatienten in Deutschland zu erfassen und zwar nicht über die Diagnose Kurzdarm per se, sondern über das Schlüsselkriterium parenterale Ernährung, weil man davon ausgeht, dass es Patienten sind, die eben einen Kurzdarm haben, also Kombination Kurzdarm und parenterale Ernährung. Diese Gruppe beinhaltet aber auch die Patienten, und jetzt insbesondere die Kinder, die auf einem Weg der Adaptation sind, um nachher möglicherweise ohne Teduglutid auszukommen. Also, es wird nicht in dieser Gruppe unterschieden: Sind es die, die potenzielle Patienten für Teduglutid sind, versus den Patienten, die auf klassischem Wege eine Entwöhnung von der parenteralen Ernährung bekommen? Das heißt: Da wird die ganze Gruppe genommen. Man muss aber diese Unterscheidungen machen, weil eben, wie gesagt, 70 bis 80 Prozent der Kinder, für die ich jetzt sprechen kann, auf klassischem Wege von der parenteralen Ernährung wegkommen.

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

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

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

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

Herr Dr. Hipp (Shire): Ja.

Frau Schwalm: Okay.

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

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

Herr Dr. Hipp (Shire): Ja.

Frau Dr. Müller: Danke.

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 10.55 Uhr