

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teduglutid (Revestive[®])

Shire Deutschland GmbH

Modul 3B

*Zur Behandlung von Patienten ab dem Alter von 1 Jahr mit
Kurzdarmsyndrom*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 25.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	59
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	59
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	61
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	61

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufige Ursachen für ein Kurzdarmsyndrom bei Kindern.....	11
Tabelle 3-2: Einteilung der Phasen nach einer Darmresektion und deren Charakterisierung .	13
Tabelle 3-3: Kurzdarmsyndrom - Klinische Symptome und Komplikationen	15
Tabelle 3-4: Kurzdarmsyndrom – Häufigste Komplikationen bei dauerhafter parenteraler Ernährung bei Kindern und Jugendlichen.....	19
Tabelle 3-5: Prävalenzdaten Kurzdarmsyndrom.....	23
Tabelle 3-6: Anzahl der pädiatrischen GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	25
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten mit Kurzdarmsyndrom zwischen 1 - 17 Jahren, für die eine Teduglutid Therapie in Frage kommt.....	27
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	28
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-12: Tägliche Dosis Teduglutid: Injektionsvolumen pro Körpergewicht (bezogen auf 5mg Teduglutid/0,5ml Lösungsmittel).....	38
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	46
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	48
Tabelle 3-18: Weitere Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben.....	58
Tabelle 3-19: Zusätzlich vom CHMP geforderte Pharmakovigilanzmaßnahmen	60

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Postoperative Anatomie nach Darmresektion	12
Abbildung 3-2: Änderung der intestinalen Mukosa – Vor Beginn der Behandlung (A) und nach 24 Wochen Behandlung mit 0,05 mg Teduglutid pro kg und Tag (B) mit deutlicher Zunahme der Darmzottenhöhe und Kryptentiefe	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AEK	Apothekeneinkaufspreis
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
d. h.	das heißt
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EG	Verordnung des Europäischen Parlaments
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-2	Glucagon-like Peptide-2
GM	German Modification
h	Stunde
Halbs.	Halbsatz
HPE	Heimparenterale Ernährung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFALD	Intestinal failure associated liver disease; Darmversagen-assoziierte Lebererkrankung
ITR	Intestinal Transplant Registry

IU	International Unit
k.A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KDS	Kurzdarmsyndrom
kg	Kilogramm
LILT	Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring
mg	Milligramm
Mio	Million
ml	Milliliter
mmol	Millimol
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
Nr.	Nummer
OP	Operation
PE	Parenterale Ernährung
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
s.	siehe
SGB	Sozialgesetzbuch
STEP	Serial Transversal Enterostomy Procedure
US	United States
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Teduglutid hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1) am 11. Dezember 2001 den Status eines Orphan Drug erhalten (2). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt, und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel Verfo G-BA ist der Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 3.1.1).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 3.1.1).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 3.1.1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; 1999. [Zugriff am 01.07.2016]. URL:<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF>.
2. Commission of the European Communities. Commission Decision of 11/12/2001 relating to the designation of medicinal product “[gly2] recombinant human glucagonlike peptide” as an orphan medicinal product 2001. [Zugriff am 01.07.2016] URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o077.htm>
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 16. April 2015. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ätiologie des Kurzdarmsyndroms

Das Kurzdarmsyndrom (KDS) ist ein sehr seltenes und komplexes Krankheitsbild (1), das „ein Darmversagen nach ausgedehnter Resektion mit der Unfähigkeit, wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms (Obstruktion, Dysmotilität, kongenitale Erkrankung, krankheitsassoziierte verminderte Absorption) die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz mit einer konventionellen Diät aufrechtzuerhalten“, bezeichnet (2). Diese Definition spiegelt den aktuellen, internationalen Konsens, wie er in der ESPEN-Empfehlung formuliert ist, wider (3).

Die Notwendigkeit einer Darmresektion kann sich aufgrund angeborener Anomalien oder erworbener Ursachen ergeben.

Bei Neugeborenen, Kleinkindern und jüngeren Kindern können als angeborene Erkrankungen Gastroschisis, Volvulus, intestinale Atresie oder Morbus Hirschsprung zugrunde liegen. Zu den erworbenen Ursachen, die zu einem KDS führen können, zählt die nekrotisierende Enterokolitis (NEK). Bei älteren Kindern können als erworbene Ursachen zusätzlich wie bei Erwachsenen Traumata, Mesenterialvenenthrombosen, Mesenterialarterienthrombosen, Mesenterialarterienembolien, Strahlenenteritis, Morbus Crohn mit Dünndarmbefall oder andere Ursachen wie Tumoren, Büschel ('tufting')-Enteropathie oder eine Retransplantation auftreten (2, 4–8).

Die Häufigkeit der zugrunde liegenden Erkrankungen kann aufgrund fehlender konsistenter Erhebungen nur geschätzt werden. Oftmals sind die Studien untereinander nicht vergleichbar, da unterschiedliche KDS-Definitionen (Restdarmlänge, Dauer der parenteralen Ernährung [PE]), demographische Basisdaten oder Therapieansätze zugrunde liegen, Kontrollgruppen fehlen oder Patientendaten nicht vollständig an ein Register gemeldet wurden, so dass sich die in Tabelle 3-1 dargestellten Spannen ergeben. Deutsche Daten wurden vom Register der Universität Gießen nur für Darmversagen bei pädiatrischen Patienten, die für eine Darmtransplantation in Frage kamen, erfasst. Die häufigsten zugrunde liegenden Erkrankungen waren Gastroschisis, Volvulus, NEK und intestinale Atresien mit insgesamt 47% (8).

Im internationalen „Intestinal Transplant Registry“ (ITR) hatten die pädiatrischen Patienten mit KDS, die für eine Transplantation in Frage kamen, in den Jahren 2009-2013 folgende zugrunde liegenden Erkrankungen: Gastroschisis (36%), Volvulus (26%), NEK (23%), intestinale Atresien (6%), Trauma (2%), Ischämien (2%) und sonstige Ursachen (5%). Die Indikationen und deren Anteil sind seit der letzten Register-Publikation mit Daten aus den Jahren 1985-2003 relativ konstant geblieben (9, 10) (Tabelle 3-1).

Daten zu US-amerikanischen Kindern mit KDS, bei denen PE im Alter von $9,4 \pm 26,4$ Monaten begonnen wurde, und die dauerhaft auf PE angewiesen waren, hatten als Hauptursachen Gastroschisis (15%), Volvulus (15%), NEK (8%) und intestinale Atresien (31%) (11) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Häufige Ursachen für ein Kurzdarmsyndrom bei Kindern

	Ursache KDS ITR (Grant 2015)	Ursachen KDS bei dauerhafter PE (Quiros-Tejeira 2004)
Gastroschisis	36%	15%
Volvulus	26%	15%
NEK	23%	8%
Intestinale Atresie	6%	31%
Andere Ursachen	5%	31%
Trauma	2%	0%
Ischämie	2%	0%

Quellen: (10, 11)

Pathophysiologie des Kurzdarmsyndroms

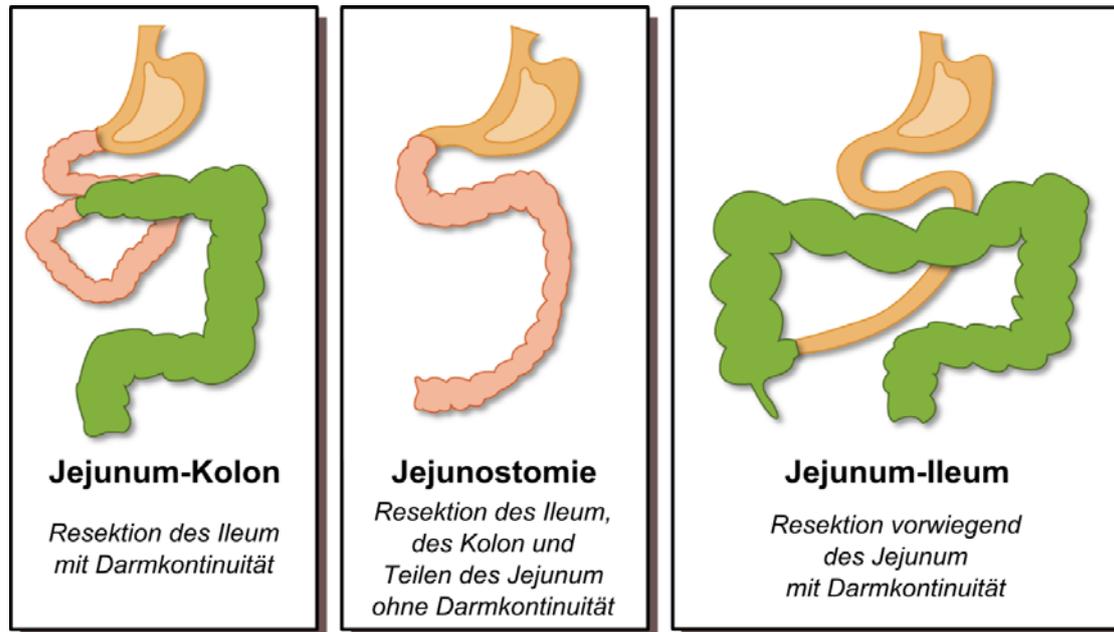
Entscheidende Faktoren für die Ausbildung des KDS sind bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten die Malabsorption, sowie Größe und funktionelle Kapazität der vorhandenen Darmschleimhaut. Aus diesem Grund entscheidet bei vorhandenem Restdarm nicht nur die Länge über die Prognose, sondern vor allem die Funktionsfähigkeit des verbliebenen Darms (4, 12).

Pathophysiologisch liegen der Malabsorption des KDS mehrere Faktoren zugrunde, die zusammen wirken können. Die Resektion bedingt eine verkleinerte Resorptionsfläche und damit eine verminderte Resorptionskapazität. Zudem wird ein beschleunigter intestinaler Transit beobachtet, der eine geringere Kontaktzeit der Nahrung mit der verbliebenen Resorptionsfläche zur Folge hat. Es resultieren eine verminderte Reabsorption von Flüssigkeit, Elektrolyten und eine verminderte Resorption von Nahrungsbestandteilen inklusive Fett, fettlöslichen Vitaminen und Spurenelementen (4).

Häufig betrifft die Resektion das Ileum. Dort findet unter physiologischen Bedingungen unter anderem die nahrungsabhängige Sekretion von Glucagon-like Peptide-2 (GLP-2) statt, das antisekretorisch, motilitätshemmend und proliferierend wirkt. Fehlt diese Sekretion, kommt es zur reaktiven Hypergastrinämie und sekretorischen Diarrhöe. Eine chologene Diarrhöe kann durch die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes der Gallensäuren entstehen und führt gelegentlich zu schwerer Steatorrhöe.

Nach einer Darmresektion werden drei Typen der postoperativen Anatomie unterschieden (2): Endenterostomie (Jejunostomie), jejunokolonische Anastomose (Jejunum-Kolon) und jejunoleokolonische Anastomose (Jejunum-Ileum) (Abbildung 3-1).

Abbildung 3-1: Postoperative Anatomie nach Darmresektion



Quelle: (13)

Die Länge des verbliebenen Darms, das Vorhandensein von Ileozökklappe und Kolon in Kontinuität (Darmkontinuität) erlauben Rückschlüsse auf die Art der notwendigen nutritiven Supplementation. Die Notwendigkeit einer dauerhaften PE wird bei Kindern mit einer verbleibenden Dünndarmlänge von weniger als 15 cm und fehlender Ileozökklappe, sowie einem verbleibenden Kolon < 50% wahrscheinlich, während eine intestinale Adaptation bei einer Dünndarm-Restlänge von mehr als 15 cm mit vorhandener Ileozökklappe, Darmkontinuität oder verbleibendem Kolon > 50% noch möglich ist (11, 13). Verbleibt weniger als ein Zehntel der ursprünglichen Darmlänge, beträgt das relative Risiko zu versterben 5,7 (14).

Der weitere, postoperative Krankheitsverlauf lässt sich wie bei Erwachsenen auch in drei Phasen unterteilen, die fließend ineinander übergehen, klinisch nicht eindeutig zeitlich getrennt und individuell unterschiedlich lang sind (14). Ob und gegebenenfalls (ggf.) in welchem Maße ein Patient dauerhaft von PE abhängig bleibt, zeichnet sich am Ende der Adaptationsphase ab (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Einteilung der Phasen nach einer Darmresektion und deren Charakterisierung

Phase	Kennzeichen	Beschreibung
Hypersekretion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Beginn innerhalb von Tagen nach Operation (OP), Dauer bis zu einem Monat 2. Sehr hoher Stoma-Output 3. Sehr schlechte Resorption aller Nährstoffe 4. Hypergastrinämie, Hyperbilirubinämie 	<p>Die Hypersekretionsphase beginnt unmittelbar im Anschluss an die erfolgte Resektion und kann bis zu einem Monat andauern (4, 15). Sie ist gekennzeichnet durch einen massiven Flüssigkeits- und Elektrolytverlust und ein Stuhlvolumen von über 2,5 Liter pro Tag. Klinisch geht damit oft ein rascher Gewichtsverlust einher. Der große Flüssigkeitsverlust muss durch PE ausgeglichen werden, um nicht in kurzer Zeit zum Tode zu führen (4).</p> <p>Die Hypersekretion von Magensäure, Pankreas-, Dünndarm- und Gallensekreten trägt neben der deutlich verminderten Flüssigkeitsresorption zum erhöhten Flüssigkeitsverlust bei und wird vermutlich durch die reduzierte Bildung wichtiger, regulatorischer Dünndarmhormone sowie den Wegfall negativer Feedback-Mechanismen durch Resektion spezialisierter Dünndarmabschnitte verstärkt (4, 12).</p>
Adaptation	<ol style="list-style-type: none"> 1. 48 Stunden (h) bis 24 Monate nach OP 2. Zunehmende intestinale Resorption 3. Abhängig vom luminalen Nährstoffangebot 	<p>Nach der Hypersekretionsphase folgt die Adaptationsphase, in der der Flüssigkeitsverlust langsam zurückgeht und die orale Nahrungszufuhr zur Reduktion der PE schrittweise erhöht werden kann. Dieses wird durch die sich verbessernde Resorptionsfähigkeit des verbliebenen Dünndarms ermöglicht, die durch Stimulation der Mukosaregeneration und -hyperplasie, sowie einer verbesserten Mukosadurchblutung ansteigt. Diese Verbesserungen führen zu einer Erhöhung der pankreatobiliären Sekretion, die die Resorption im Restdarm zusätzlich unterstützt (4).</p> <p>Die größten Verbesserungen in der intestinalen Resorptionsfähigkeit erfolgen innerhalb der ersten sechs Monate nach Resektion, allerdings kann dieser Prozess bis zu zwei Jahre andauern, in seltenen Fällen auch darüber hinaus (12, 16).</p>
Stabilisierung/ Erhaltung	<ol style="list-style-type: none"> 1. Maximale Adaptation erreicht 2. Orale Autonomie oder parenterale Supplementierung oder weitgehende/vollständige parenterale Flüssigkeitstherapie und Ernährung 	<p>Das erreichte Ausmaß der Unabhängigkeit von parenteraler Nahrungszufuhr am Ende der Adaptationsphase bestimmt dann das langfristige Ernährungsmuster des Patienten, auf das der Patient in der Stabilisierungsphase eingestellt wird.</p> <p>Durchschnittlich konnten 62% (6, 14, 17–19) von PE entwöhnt werden, davon wenige Kinder auch noch nach 3-4 Jahren (14). Der Anteil, der dauerhaft auf PE angewiesen ist, wird auf durchschnittlich 19% geschätzt (11, 13, 14, 18–20).</p>

Durch Maßnahmen der intestinalen Rehabilitation konnten durchschnittlich 62% (Spanne 56-66%; 11, 13, 14, 17, 19, 20) der pädiatrischen Patienten von PE entwöhnt werden. Aussagen zur Dauer bis zur Entwöhnung schwanken. Innerhalb des 1. Jahres konnten durchschnittlich 57% entwöhnt werden (11, 19). In einer Studie von Spencer *et al.* sind wenige Kinder noch nach 3 bzw. 4 Jahren entwöhnt worden (14). Es gibt Hinweise darauf, dass nach einem Jahr PE für die Grunderkrankungen intestinale Atresie und NEK eine höhere Entwöhnungswahrscheinlichkeit besteht als bei den anderen Ursachen. Am niedrigsten ist diese aufgrund geringer Darmmotilität bei Gastroschisis (19). Der Weg zur enteralen Autonomie ist allerdings nicht linear, sondern Kinder können auch Rückschritte erleiden und wieder auf PE angewiesen sein (21).

Der nach der Adaptationsphase verbleibende Bedarf an nutritiver Supplementation korrespondiert mit dem Schweregrad der Erkrankung (2). Am schwersten betroffen sind Patienten, die auf eine totale parenterale Ernährung angewiesen sind, d. h. auf die Verabreichung aller Nährstoffe über den parenteralen Weg ohne signifikante orale oder enterale Zufuhr (DGEM-Terminologie in der Leitlinie „Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin“; 22). In den meisten Fällen wird eine dauerhafte PE unter engmaschiger Betreuung und abgestimmtem Monitoring des betroffenen Patienten mit KDS durch ein multidisziplinäres Team im ambulanten Bereich als heimparenterale Ernährung (HPE) durchgeführt (DGEM-Leitlinie „Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin“, 8, 23).

Insbesondere bedingt durch die hohe Mortalitätsrate bei pädiatrischen Patienten, die nicht von PE entwöhnt werden können, verbleibt ein geschätzter Anteil von 19% an Kindern und Jugendlichen mit KDS (untere Grenze: 11%; obere Grenze 26%; 14, 18–20), die dauerhaft auf PE angewiesen sind. Im Vergleich dazu liegt der Anteil bei Erwachsenen, die dauerhaft auf PE angewiesen sind, bei 50% (16, 24, 25). Erwachsene sind in der Regel lebenslang von PE oder Sondenernährung abhängig, wenn sie nach zwei Jahren keine vollständige Unabhängigkeit erreicht haben (24, 26).

Klinik und Komplikationen des Kurzdarmsyndroms

Die klinische Symptomatik des KDS wird genau wie bei Erwachsenen weitestgehend vom Ausmaß und der Lokalisation der Darmresektion bestimmt. Schweregrad und Verlauf werden durch Faktoren wie Restdarmlänge, Resektionsort, funktionelle Kapazität des Restdarms, Grunderkrankungen und Begleiterkrankungen beeinflusst (12).

Klinisch kann sich die Malabsorption z. B. in raschem Gewichtsverlust, neuromuskulären Störungen, Osteopathie, Anämie oder Oxalnierensteinen äußern. Die Maldigestion kann klinisch zu chologener Diarrhöe, Gallensäureverlustsyndrom und Steatorrhöe führen. Zudem kann es durch den geschädigten Dünndarm zum Laktasemangel kommen, der klinisch zu Diarrhöe und Tenesmen führt (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Kurzdarmsyndrom - Klinische Symptome und Komplikationen

Klinisches Symptom/Komplikation	
Pathologische Leberveränderungen (Intestinal failure associated liver disease; IFALD)	Cholestatische, steatotische, fibrotische Hepatopathie Cholelithiasis, Cholezystitis, Gallengrieß
Metabolische Störungen	D-Laktatazidose
	Azidose
	Elektrolytentgleisung/Elektrolytmangel, Vitaminmangel
	Störung des Flüssigkeitshaushalts
Osteopathie	
Nephropathie	Hyperoxalurie
	Nephrolithiasis
	Niereninsuffizienz
Gastrische Hypersekretion	Magengeschwür
	Inaktivierung pankreatischer Enzyme
	Gallensäureverlust-Syndrom
Dumping-Syndrom	Diarrhöe
	Hyperglykämie
	Postprandiale Hypoglykämie
Wachstumsminderung	
Störung des intestinalen Transits	Malabsorption von Nährstoffen
Intestinale Komplikationen	Bakterieller Überwuchs des Dünndarms

	Bakterielle Translokation
	Stomaprolaps, -stenose oder -infektion
	Pseudoobstruktion
	Bridenileus
Probleme mit dem venösen Zugang	Katheterobstruktion, -dislokation oder -beschädigung
	Thrombose
	Kathetersepsis
Psychosoziale Probleme	Hospitalismus
	Orale Aversion

Quellen: (8, 14, 27)

Durch niedrigere Resorptionsleistungen wird die bakterielle Translokation gesenkt (8, 14, 27) und die aus dem vermehrten Wachstum Gram-positiver Mikroorganismen resultierende D-Laktatazidose kann sich durch eine Enzephalopathie oder andere neurologische Störungen äußern (27).

Vitaminmangel und der Mangel an Spurenelementen können gravierende Folgen haben. Eine unzureichende Thiaminzufuhr bei parenteral ernährten Kindern kann innerhalb weniger Tage zu schwerer D-Laktatazidose führen. Es gibt Hinweise, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel mit der Inzidenz von Typ-I-Diabetes korrelieren. Selen als Koenzym verschiedener Enzyme wie z. B. der Glutathion-Peroxidase, spielt eine wichtige Rolle in der antioxidativen Abwehr und der Beseitigung freier Radikale (23).

Beeinflussung der Lebensqualität

Es liegen nur wenige Untersuchungen mit geringen Patientenzahlen zur Beeinflussung der Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten mit KDS mit dauerhafter PE vor. In zwei Studien wurde die Definition der Lebensqualität nur auf den Parameter "Rückkehr in die Schule" beschränkt (28, 29). In einer niederländischen cross-sektionalen Studie von Olieman *et al.* waren die Kinder und Jugendlichen, die im Kleinkindalter ein KDS entwickelt hatten, zum Studienzeitpunkt schon entwöhnt (30). Die Befragung von 31 Kindern und Jugendlichen und deren Eltern mittels eines standardisierten, validierten, generischen Kinder-spezifischen Lebensqualitäts-Fragebogens „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) zeigte, dass ein KDS mit dauerhafter PE die Lebensqualität im Vergleich zu einer gesunden Population negativ beeinflusst. In einer Studie von Sanchez *et al.* (2013) ergab die Befragung von Eltern

zur Lebensqualität ihrer Kinder mit Darmversagen und dauerhafter PE, die für eine Transplantation vorgesehen waren, sowohl für die Gruppe der 1-2 Jährigen als auch für die 2-6 Jährigen signifikant niedrigere Gesamtergebnisse im Vergleich zu gesunden Kindern (31).

Leitlinien

Eine eigene deutsche Leitlinie für das KDS bei Kindern und Jugendlichen existiert nicht. Informationen in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung finden sich in den folgenden Leitlinien:

1. S3-Leitlinie AWMF 073-023 „Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin“ (23)
2. S3-Leitlinie AWMF 073-026 „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) - Chronisches Darmversagen“ (2)
3. S3-Leitlinie AWMF 073-027 „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 4) – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen“ (32)
4. S3-Leitlinie AWMF 073-005 „Klinische Ernährung in der Chirurgie“ (33)
5. S2k AWMF 024/009 „Nekrotisierende Enterokolitis (NEK)“ (in Überarbeitung)
6. S3-Leitlinie AWMF 073 – 021 „Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich“ (34)

Die S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) - Chronisches Darmversagen“ (2) ist nur eingeschränkt auf Kinder übertragbar, da eine etwas andere Verteilung der unterschiedlichen Ätiologien des Darmversagens als bei den Erwachsenen vorliegt, und zu den Therapiezielen vor allen Dingen die Aufrechterhaltung von Wachstum und Entwicklung zählen. In der Leitlinie „Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin“ wird empfohlen, bei langfristig parenteral ernährten Patienten neben routinemäßigen klinischen Beurteilungen die Entwicklung des Körpergewichts, der Körpergröße und des Kopfumfangs einmal pro Woche in einer Perzentilenkurve zu dokumentieren. Zudem ist bei Patienten mit KDS ein auf die besondere Situation abgestimmtes Monitoring mit größeren Kontrollabständen nach klinischer Stabilisierung sinnvoll (23).

Zielpopulation

Teduglutid ist nun auch zugelassen für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden. Kontraindiziert ist Teduglutid bei Patienten mit KDS mit einer aktiven oder vermuteten Krebserkrankung oder einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des

Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren (35).

Die pädiatrische Patientenpopulation entspricht im Wesentlichen der erwachsenen Patientenpopulation. Es handelt sich in beiden Fällen um Patienten, die die Adaptationsphase abgeschlossen haben und schon längere Zeit auf die Standardtherapie PE angewiesen sind, ohne entwöhnt werden zu können.

Die pädiatrische Teduglutid-Zulassungsstudie TED-C13-003 lieferte keinen Hinweis auf alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede, der für die Definition der Zielpopulation von Bedeutung wäre (36). Zur weiteren Charakterisierung der Zielpopulation in Deutschland liegen keine weiteren epidemiologischen Daten vor.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Medikamentöse Therapieansätze

Bisher wurden medikamentöse Behandlungskonzepte mit Glutamin und Wachstumshormonen bei Erwachsenen, nicht aber bei pädiatrischen Patienten untersucht. Die S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) - Chronisches Darmversagen“ spricht dazu mit starkem Konsens die Empfehlung aus, Wachstumshormone und Glutamin aufgrund widersprüchlicher Daten nicht generell anzuwenden.

Teduglutid wird als die erste kausale, medikamentöse Therapie des KDS in der AWMF-Leitlinie 073 – 026 mit einem starken Konsens für den Einsatz bei Erwachsenen mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen empfohlen, mit dem Ziel, infusionsfreie Tage zu gewinnen (2). Diese Aussage ist deckungsgleich mit der aktuellen ESPEN-Leitlinie aus dem Jahr 2016 (37).

Bei Kindern mit KDS stellt die PE bislang die Standardtherapie dar.

Komplikationen bei parenteraler Ernährung

Das klinische Bild des infusionspflichtigen KDS wird im zeitlichen Verlauf insbesondere bei den dauerhaft auf PE angewiesenen Patienten wesentlich durch die Komplikationen der PE mitbestimmt (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Kurzdarmsyndrom – Häufigste Komplikationen bei dauerhafter parenteraler Ernährung bei Kindern und Jugendlichen

Häufigste Komplikationen bei dauerhafter PE	Häufigkeit	
IFALD	40 bis 60	% der Patienten
Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte, Entgleisung von Mikronährstoffen	k.A.	
Katheter-assoziiert		
Kathetersepsis	2,1* - 2,8	Episoden pro 1.000 Kathetertage
Zentralvenöse Thrombose	k.A.	

*(0,83 Episoden pro 1.000 Kathetertage bei Kindern < 2,1 Jahre und 4,3 Episoden pro 1.000 Kathetertage bei älteren Kindern);

Quellen: (6, 8, 18, 38, 39)

Die Langzeitanwendung der PE verursacht bei 40% bis 60% der pädiatrischen Patienten eine IFALD und tritt insbesondere bei jüngeren Kindern häufig auf (8, 18, 40, 41). Eine IFALD weist eine multifaktorielle Ätiologie auf und manifestiert sich bei Kindern vor allem als Cholestase und Fibrose, aber auch als Steatose. Eine Cholestase kann die Malabsorption von Fetten und Vitaminen fördern und so die enterale Adaptation verhindern. Eine enterale Adaptation aber bietet einen partiellen Schutz vor einer IFALD. Die Entwicklung einer IFALD wird zudem vom wiederholten Auftreten von Sepsis begünstigt. In Abhängigkeit von weiteren Faktoren, wie z. B. intestinaler Inflammation durch bakteriellen Überwuchs, steigt das Risiko für einen raschen Leberumbau (8, 18), der bei ca. 17% der Betroffenen zum Endstadium der Lebererkrankung und ohne Lebertransplantation zum Tod führt (6). Säuglinge und Kinder mit einer IFALD weisen eine Sterblichkeitsrate von bis zu 40% auf (23). Eine Reduktion des bakteriellen Überwuchses ist durch eine enterale Adaptation zu erreichen (18).

Komplikationen der PE können den Einsatz von Protonenpumpen-Inhibitoren bei Hypersekretion von Magensäure, von Loperamid, Ballaststoffen, Octreotid und Cholestyramin zur Kontrolle des Volumens, wässrigem Stuhl oder Stoma-Output, sowie von Ursodeoxycholsäure bei Cholestase oder Antibiotika bei bakteriellem Überwuchs erfordern (42).

Aus diesen Gründen ist eine frühzeitige enterale Adaptation wichtig für die Stimulation des intestinalen Wachstums und neben der Vermeidung einer möglichen Wachstumsretardierung eines der Therapieziele bei Kindern. Die enterale Nahrung stimuliert die Bildung von Entero hormonen, Wachstumshormonen und die Ausbildung einer natürlichen Darmflora. So wird die Immunkompetenz verbessert und es besteht ein niedrigeres Risiko für septische Komplikationen (8, 18, 23).

Allerdings ist das Therapieziel, eine intestinale Rehabilitation durch einen möglichst frühzeitigen Ersatz der PE durch enterale Ernährung zu erreichen, nicht bei allen Patienten realisierbar; sie bleiben dauerhaft, chronisch auf PE angewiesen. Eine dauerhafte PE aber kann zu dauerhaften massiven Veränderungen der Lebensperspektive bei Patienten mit KDS führen („*Malabsorption und Maldigestion durch ein Kurzdarmsyndrom können zu dauerhaften massiven Veränderungen der Lebensperspektive bei den Patienten führen, z. B. durch die Notwendigkeit einer dauerhaften parenteralen Ernährungstherapie.*“; (1). Je nach Ausmaß der Malabsorption kann es ohne eine patientenindividuell abgestimmte nutritive Supplementation zu teilweise lebensbedrohlichen Mangelzuständen kommen (Tabelle 3-3).

Bei Kindern mit KDS, die dauerhaft auf PE angewiesen sind, liegt die Mortalitätsrate über einen Zeitraum von 5 Jahren bei 40-50% (14, 19). Umgekehrt stützt die Untersuchung von Hess *et al.* (2011) den Befund, dass eine erfolgreiche Entwöhnung von PE das Mortalitätsrisiko senkt (43).

Nicht medikamentöse Therapieansätze

Die isolierte oder in Kombination mit anderen Organen durchgeführte Darmtransplantation und chirurgische Darmverlängerungen sind derzeit die einzigen kurativen Behandlungsoptionen für das KDS. Nach Maßgabe der aktuellen AWMF-Leitlinie 073 – 026 „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen“ (2) ist eine Darmtransplantation indiziert bei einem irreversiblen, durch eine benigne Erkrankung ausgelösten chronischen Darmversagen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, die auf die PE zurückzuführen sind und die deren Fortführung unmöglich machen bzw. nicht sinnvoll erscheinen lassen. Die Hauptursache für eine Transplantation bei Kindern ist eine IFALD (9, 10). Dabei sollte die Indikation zur Darmtransplantation im Kindesalter frühzeitig geprüft werden, da die Wahl des richtigen Zeitpunktes bei begrenzter Verfügbarkeit von Organen und der deutlich schlechteren Prognose hospitalisierter Patienten wichtig ist (2, 8).

2011 wurden in Europa 56 Darmtransplantationen (davon neun in Deutschland bei Erwachsenen und keine bei Kindern < 15 Jahre) vorgenommen, im Jahr 2013 38 (keine Angaben zu Deutschland) (44, 45). Die Anzahl der insgesamt durchgeführten Darmtransplantationen ist sehr gering und belief sich 2014 in Deutschland auf sechs (46). Nach einer Darmtransplantation liegt die mittlere Überlebensrate je nach Erfahrung des Zentrums und der zugrundeliegenden Erkrankung bei Kindern nach einem Jahr bei circa 80% (42), nach fünf Jahren bei 58% und nach 10 Jahren bei 47% (jeweils für Erwachsene und Kinder). Das Organüberleben liegt nach einem Jahr bei 71%, nach fünf Jahren bei 50% und nach 10 Jahren bei 41% (10). Die Hauptprobleme sind die hohe Mortalität bei Patienten auf der Warteliste, sowie das hohe Risiko für Komplikationen, die mit dem Verfahren verbunden sein können, wie z. B. Infektionen, Sepsis (über 50%), Thrombosen und Ischämie oder Abstoßung des Organs (13%) (10, 47). In Deutschland wird eine Darmtransplantation nur in wenigen, ausgewählten Zentren angeboten (48).

Eine Verbesserung der Resorptionskapazität kann durch eine chirurgische Darmverlängerung, die insbesondere für Kinder entwickelt wurde, erzielt werden (49). Methoden sind das

„Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring“ [LILT] nach Bianchi (50) oder die transversale Verlängerung des Darms durch eine „Serial Transversal Enterostomy Procedure“ [STEP] (51). Ziel ist eine Optimierung des Verhältnisses von Darmdurchmesser zu Darmoberfläche, um eine verlängerte Kontaktzeit des Darminhalts mit der Mukosa zu erreichen. Voraussetzung ist ein erheblich dilatierter Restdünndarm. Indikationen sind eine Abhängigkeit von PE bei unzureichender Resorptionskapazität und rezidivierende bakterielle Fehlbesiedelungen. Der Erfolg einer Darmverlängerung – definiert als das Erreichen der intestinalen Autonomie – lag in einer deutschen Untersuchung bei circa 67% (52), 23% der Kinder verstarben. In einer US-amerikanischen Studie lag die Entwöhnungsrate bei Kindern mit chirurgischer Darmverlängerung allerdings nur bei 26% (19). Diese Verfahren kommen bisher nur für eine Minderheit der Patienten mit KDS in Frage (53).

Ungedeckter therapeutischer Bedarf und Stellenwert von Teduglutid

Eine kausale, medikamentöse Therapie zur Behandlung des KDS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren, die dauerhaft auf PE angewiesen sind, existiert bislang nicht.

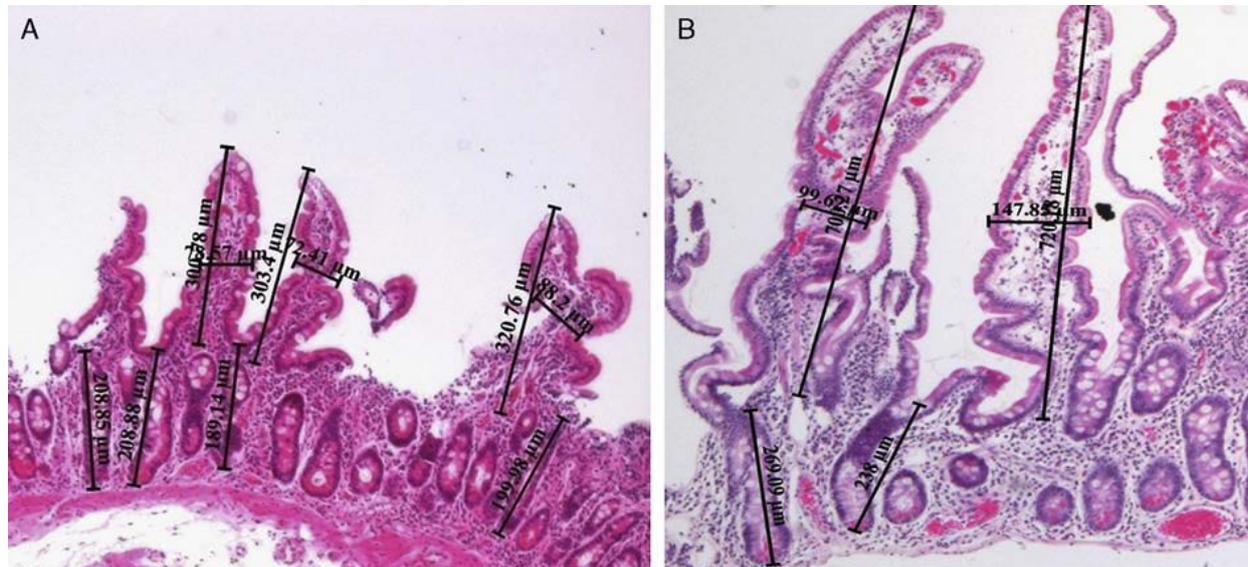
Die für das KDS charakteristischen, potenziell lebensbedrohlichen Malabsorptions- und Maldigestionssymptome sowie die damit verbundenen Komplikationen (Abschnitt 3.2.1) sind in der Regel mit einer patientenindividuell abgestimmten PE beherrschbar. Eine langfristige PE ist jedoch ihrerseits mit schwerwiegenden Risiken behaftet und kann zu dauerhaften massiven Veränderungen der Lebensperspektive eines Patienten führen (1), die mit einer Senkung der Lebensqualität einhergehen können (30, 31). Es besteht daher Konsens, den PE-Bedarf von Patienten mit KDS so schnell und so weit wie möglich zu reduzieren (2, 23), um die Krankheitslast für die Patienten und ihre Angehörigen zu senken. Nicht bei allen Patienten mit KDS wird jedoch mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen eine vollständige oder zumindest weitgehende Unabhängigkeit von PE erreicht.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren mit KDS mit einer nicht-malignen Grunderkrankung und einem stabil infusionspflichtigen KDS steht mit Teduglutid nun die erste medikamentöse Therapie zur Verfügung, die an der unmittelbaren Ursache des KDS, der Reduktion der resorptiven Kapazität des Darms, ansetzt (35).

Teduglutid ist ein rekombinantes humanes GLP-2-Analogon (54). Es ist wie GLP-2 ein 33 Aminosäuren langes Peptid und unterscheidet sich lediglich durch den Austausch einer Aminosäureposition von GLP-2 (55). Ähnlich wie GLP-2 begünstigt Teduglutid die Flächenausdehnung des Darmepithels und erhöht die Enterozytenmasse durch die Vergrößerung der Darmzottenhöhe und der Kryptentiefe in der Mukosa des Dünndarms, was zu einer erhöhten Resorptionskapazität führt (56). Überdies wird durch Teduglutid die Durchblutung der Darmschleimhaut verbessert (57–60).

Abbildung 3-2 zeigt die Zunahme der Darmzottenhöhe und Kryptentiefe der intestinalen Mukosa, die durch Behandlung mit 0,05 mg Teduglutid pro kg und Tag bei Patienten mit KDS erreicht werden konnte (60).

Abbildung 3-2: Änderung der intestinalen Mukosa – Vor Beginn der Behandlung (A) und nach 24 Wochen Behandlung mit 0,05 mg Teduglutid pro kg und Tag (B) mit deutlicher Zunahme der Darmzottenhöhe und Kryptentiefe



Quelle: (60)

Mit Teduglutid steht die erste kausale, medikamentöse Therapie des KDS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Teduglutid ist nun auch zugelassen zur Therapie von KDS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren mit einer nicht malignen Grunderkrankung und einem stabil infusionspflichtigen KDS (35).

Zur Prävalenz und Inzidenz des KDS bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland liegen keine epidemiologisch validen Daten vor, da es weder ein KDS-Patientenregister noch eine eigene Diagnosis Related Groups (DRG)-Kodierung gibt. Im DRG-System wird das KDS mit verschiedenen Codes der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) umschrieben: K91.2 (Malabsorption nach chirurgischem Eingriff,

andernorts nicht klassifiziert), K91.4 (Funktionsstörung nach Kolostomie oder Enterostomie) und K52.0 (Gastroenteritis und Kolitis durch Strahleneinwirkung) (1).

Prävalenz

Das Fehlen deutscher Daten macht den Verweis auf vergleichbare Gesundheitssysteme sinnvoll. Auf der Basis von Registerdaten wurde für die Niederlande eine Punktprävalenz von 9,56 pro 1 Million (Mio) Kinder mit chronischem Darmversagen ermittelt (61).

Die vom G-BA in den „Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“ genannten Prävalenzzahlen beruhen auf epidemiologischen Daten zur HPE von Erwachsenen in Italien, die wegen eines chronischen Darmversagens benigner Ätiologie HPE-abhängig waren (62). Deren Prävalenz liegt bei 3,7 pro 1 Mio Einwohner. Schätzungen zufolge machen Patienten mit HPE ungefähr 30% der Patienten mit KDS aus, sodass der G-BA von einer Prävalenz von circa 10 pro 1 Mio Einwohner ausgeht (Tabelle 3-5; 1).

Tabelle 3-5: Prävalenzdaten Kurzdarmsyndrom

Quelle	Jahr	Population	Prävalenz
G-BA (1)	2009	Alle Patienten mit KDS	10 / 1 Mio
Websky <i>et al.</i> (63)	2013	Alle Patienten mit KDS	34 / 1 Mio

Die Prävalenzzahlen bei Websky *et al.* basieren auf einer bundesweiten Befragung von nach der Bettenzahl stratifizierten Kliniken mit Abteilungen für Chirurgie, Innere Medizin und Pädiatrie. Danach beträgt die Gesamtanzahl der Patienten mit KDS jedweder Ätiologie in Deutschland 2.808 (Extrapolation von 1.341 identifizierten Patienten; 95%-KI 1.750, 3.865). Es ergibt sich daraus eine Prävalenz von ca. 34 Patienten pro 1 Mio Einwohner im Jahr 2011/2012 (95%-KI 21, 47) (Tabelle 3-5). Eine Überschätzung der Patientenzahl durch nicht auszuschließende Doppelerfassungen ist nach Angaben der Autoren wahrscheinlich (63).

Bei den weiteren Berechnungen wird daher von einer Bandbreite der KDS-Prävalenz von 10 bis 34 Patienten pro 1 Mio Einwohner ausgegangen.

Publikationen zur Prävalenz pädiatrischer Patienten mit KDS in Deutschland, die dauerhaft auf eine PE angewiesen sind, existieren nicht. Insbesondere gibt es auch keinen Hinweis auf Unterschiede in der Prävalenz des KDS bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen. Der Anteil der für Teduglutid infrage kommenden Zielpopulation wird daher auf Basis der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Alter von 1 - 17 Jahren berechnet (Tabelle 3-7).

Ungefähr 1% der neu gemeldeten, HPE-abhängigen Kinder und Jugendlichen mit KDS hatten eine maligne Grunderkrankung (8, 10).

Es wird überdies angenommen, dass durchschnittlich 19% der HPE-abhängigen Kinder und Jugendlichen mit KDS dauerhaft auf PE angewiesen sind (untere Grenze: 11%; obere Grenze 26%; 14, 18–20). Durchschnittlich kommen also 81% der Kinder und Jugendlichen mit KDS nicht für eine Therapie mit Teduglutid in Frage.

Inzidenz

Zur Inzidenz von pädiatrischen Patienten mit KDS in Deutschland liegen keine validen Daten vor. Angaben beruhen auf Schätzungen epidemiologischer, europäischer Daten zur HPE und belaufen sich auf 2 - 3 neue pädiatrische HPE-Patienten pro 1 Mio Einwohner (64). Ausgehend von einem mittleren Anteil von Patienten mit KDS an den neu gemeldeten, pädiatrischen HPE-Patienten von 35% (64) kann man eine jährliche Inzidenz für das PE-abhängige KDS von 1 - 2 pädiatrischen Fällen pro 1 Mio annehmen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Verlaufsdaten über einen längeren Zeitraum zur Prävalenz und Inzidenz des pädiatrischen KDS in Deutschland existieren nicht. Auf Basis der Annahmen der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2015 wird die Entwicklung der Gruppe der unter 20-jährigen in Deutschland in den nächsten fünf Jahren trotz einer geringfügig gestiegenen Geburtenrate (2011 bis 2013 von 1,39 auf 1,42 Kinder je Frau gestiegen) sowohl bei schwächerer Zuwanderung als auch stärkerer Zuwanderung leicht rückläufig sein (65).

Es wird davon ausgegangen, dass sich die Gesamtanzahl der pädiatrischen Patienten mit KDS in den nächsten fünf Jahren nicht signifikant ändern wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der pädiatrischen GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der pädiatrischen Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der pädiatrischen GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Teduglutid (Revestive®)	61 (14 – 109)	53 (12 – 94)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Teduglutid ist nun auch zugelassen für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden. Kontraindiziert ist Teduglutid bei Patienten mit KDS mit einer aktiven oder vermuteten Krebserkrankung oder einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren (35).

Der Abschätzung der Anzahl von Patienten in der GKV, für die eine Teduglutid-Therapie infrage kommt, liegen daher folgende Überlegungen zugrunde:

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) hatte die GKV 2015 70.728.398 Mitglieder (Stand 2015; 66). Dies entspricht einem Anteil von 86,50% an der Gesamtbevölkerung von 81.770.900 Einwohnern (67). 2014 gab es 12.395.601 Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren bei einer Gesamtbevölkerung von 81.197.537 (68). Unter Annahme einer proportionalen Entwicklung der Gruppe der 1-17-Jährigen zur Gesamtbevölkerung und einem konstant gebliebenen Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung waren 2015 10.797.384 1-17-Jährige bei der GKV versichert.

Als Basis für die weiteren Kalkulationen wird somit von einer Gesamtanzahl von 10.797.384 GKV-Versicherten im Alter von 1 - 17 Jahren ausgegangen.

1. Für die Prävalenz des KDS wird eine Bandbreite zwischen 10 und 34 pro eine Mio Einwohner angenommen. Dies entspricht 108 - 367 Patienten mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren (1, 63).
2. Etwa 1% der pädiatrischen PE-abhängigen Patienten hat eine maligne Grunderkrankung, was eine Kontraindikation darstellt (8). Damit reduziert sich die

Anzahl der Patienten mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren, die keine maligne Grunderkrankung haben, auf 107 - 363 Patienten.

3. Entsprechend der Zulassung kommt Teduglutid nur für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren mit KDS infrage. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden (35). Dies sind die dauerhaft auf PE angewiesenen Patienten, deren Anteil bei etwa 19% liegt (untere Grenze: 11%; obere Grenze 26%; 14, 18–21). Hieraus ergibt sich eine Spanne von 12 bis 94 und ein Mittelwert von 53 GKV-Versicherten mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren, die für eine Teduglutid-Therapie in Frage kommen. (Tabelle 3-7; Tabelle 3-8).

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten mit Kurzdarmsyndrom zwischen 1 - 17 Jahren, für die eine Teduglutid Therapie in Frage kommt

	Patienten mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren	Patienten mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren abzgl. maligner Grunderkrankungen (1%)	Patienten mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren, die für eine Teduglutid Therapie in Frage kommen (untere Grenze 11%)	Patienten mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren, die für eine Teduglutid Therapie in Frage kommen (obere Grenze 26%)	GKV-Versicherte mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren	GKV-Versicherte mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren abzgl. maligner Grunderkrankungen (1%)	GKV-Versicherte mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren, die für eine Teduglutid Therapie in Frage kommen (untere Grenze 11%)	GKV-Versicherte mit KDS zwischen 1 - 17 Jahren, die für eine Teduglutid Therapie in Frage kommen (obere Grenze 26%)
G-BA (1)	125	124	14	32	108	107	12	28
Websky <i>et al.</i> (63)	424	420	46	109	367	363	40	94

Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist davon auszugehen, dass es keine bisher nicht therapierten Personen gibt, die in die Kalkulationen einbezogen werden müssten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Teduglutid	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	beträchtlich	53 (12 - 94)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1. Eine Aufteilung des Anwendungsgebietes erfolgte nicht, da sich innerhalb der in Modul 4 dargestellten Daten keine relevanten Hinweise auf mögliche Subgruppeneffekte ergaben. Die Anzahl der Patienten in der GKV mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht damit der in Tabelle 3-6 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Als Ausmaß des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation wird wie in Modul 4 hergeleitet „beträchtlich“ beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Quellen für die Beschreibung der Erkrankung sind mittels einer Handrecherche ermittelt worden. Es wurde keine Begrenzung des Zeitintervalls für die Recherchen vorgenommen. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien bestverfügbarer Evidenz und Sicherheit, auf denen sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Zusätzlich herangezogen wurden Informationen des G-BA (www.g-ba.de), des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de), des BMG (www.bmg.bund.de) und von Orphanet (www.orpha.net; orphanet), dem Portal für seltene Krankheiten.

Die Zielpopulationen wurden anhand der Zulassung für Teduglutid identifiziert.

Für Deutschland relevante Leitlinien wurden bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (www.awmf.org) recherchiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“. Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom; 2009. [Zugriff am 01.07.2016]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm_TrG.pdf.
2. Lamprecht G, Pape U, Witte M, Pascher A. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39(02):e57–e71.

3. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Pelaez RB, Cuerda C et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland) 2016; 34(2):171–80.
4. Dignass A, Yilmaz K, Schulz R. Pathophysiologie und Klinik des Kurzdarmsyndroms: *Transplant Linc* 2005; 11:4–13.
5. Leiß O. Diätetische und medikamentöse Therapie des Kurzdarmsyndroms: *Zeitschrift für Gastroenterologie. Z Gastroenterol* 2005; 43(07):661–75.
6. Soden JS. Clinical assessment of the child with intestinal failure. *Seminars in pediatric surgery* 2010; 19(1):10–9.
7. Wales PW, Christison-Lagay ER. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. *Seminars in pediatric surgery* 2010; 19(1):3–9.
8. Krawinkel MB, Scholz D, Busch A, Kohl M, Wessel LM, Zimmer K. Chronic intestinal failure in children. *Deutsches Arzteblatt international* 2012; 109(22-23):409–15.
9. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Annals of surgery* 2005; 241(4):607–13.
10. Grant D, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, Vianna R, Langnas A, Mangus R et al. Intestinal transplant registry report: global activity and trends. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015; 15(1):210–9.
11. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Reyen L, Herzog F, Merjanian M, Olivares-Serrano N et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *The Journal of pediatrics* 2004; 145(2):157–63.
12. Schütz T, Lochs H. Kurzdarmsyndrom: *Der Gastroenterologe. Gastroenterologe* 2009; 4(1):27–34.
13. Petit L, Girard D, Ganousse-Mazeron S, Talbotec C, Pigneur B, Elie C et al. Weaning Off Prognosis Factors of Home Parenteral Nutrition for Children with Primary Digestive Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2016; 62: 462–468.
14. Spencer AU, Kovacevich D, McKinney-Barnett M, Hair D, Canham J, Maksym C et al. Pediatric short-bowel syndrome: the cost of comprehensive care. *The American journal of clinical nutrition* 2008; 88(6):1552–9.
15. Horbach T. Kurzdarmsyndrom: *Der Chirurg. Chirurg* 2006; 77(12):1169–82.
16. Buchman AL. Etiology and Initial Management of Short Bowel Syndrome: *Gastroenterology* 2006; 130(2):S5–S15.
17. Modi BP, Langer M, Ching YA, Valim C, Waterford SD, Iglesias J et al. Improved survival in a multidisciplinary short bowel syndrome program. *Journal of pediatric surgery* 2008; 43(1):20–4.
18. Beattie LM, Barclay AR, Wilson DC. Short bowel syndrome and intestinal failure in infants and children: *Paediatrics and Child Health. Paediatrics and Child Health*; 2010(10):485–91.
19. Demehri FR, Stephens L, Herrman E, West B, Mehringer A, Arnold MA et al. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis. *Journal of pediatric surgery* 2015; 50(1):131–5.
20. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, Talbotec C, Revillon Y, Jan D et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients 2007; 44(3):347–53.

21. Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. *The Journal of pediatrics* 2012; 161(4):723-8.e2.
22. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM): Aktuelle Ernährungsmedizin. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(02):97–111.
23. Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B und das DGEM Steering Committee. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. *Aktuel Ernährungsmed*; 2014(39):e99–e147.
24. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome: *Gastroenterology*. *Gastroenterology* 1999; 117(5):1043–50.
25. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome: *Clinical Nutrition* 2013; 32(3):368–74.
26. Hofstetter S, Stern L, Willet J. Key issues in addressing the clinical and humanistic burden of short bowel syndrome in the US: *Current Medical Research and Opinion*. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(5):495–504.
27. Kocoshis SA. Medical management of pediatric intestinal failure. *Seminars in pediatric surgery* 2010; 19(1):20–6.
28. Weber TR, Tracy T, JR, Connors RH. Short-bowel syndrome in children. Quality of life in an era of improved survival. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1991; 126(7):841–6.
29. Thakur A, Chiu C, Quiros-Tejeira RE, Reyen L, Ament M, Atkinson JB et al. Morbidity and mortality of short-bowel syndrome in infants with abdominal wall defects. *The American surgeon* 2002; 68(1):75–9.
30. Olieman JF, Penning C, Poley MJ, Utens, Elisabeth M W J, Hop WCJ, Tibboel D. Impact of infantile short bowel syndrome on long-term health-related quality of life: a cross-sectional study. *Journal of pediatric surgery* 2012; 47(7):1309–16.
31. Sanchez SE, McAteer JP, Goldin AB, Horslen S, Huebner CE, Javid PJ. Health-related quality of life in children with intestinal failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013; 57(3):330–4.
32. Bischoff SC, B. Koletzko, H. Lochs, R. Meier und das DGEM Steering Committee. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 4) – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Aktuel Ernährungsmed* 39; 2014(e72–e98).
33. Weimann A., S. Breitenstein, J. P. Breuer, S. E. Gabor, S. Holland-Cunz, M. Kemen, F. Längle, N. Rayes. Klinische Ernährung in der Chirurgie: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE, der DGCH, der DGAI und der DGAV. *Aktuel Ernährungsmed*; 2013(38):e155–e197.

34. Bischoff S, Arends J, Dörje F, Engeser P, Hanke G, Köchling K et al. Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(05):e101–e154.
35. Shire. Fachinformation Revestive® 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Stand 06/2016.
36. NPS Pharmaceuticals I. Clinical Study Report: A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support [TED-C13-003]; 15.06.2015.
37. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2016; 35(2):247–307.
38. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, Young RJ, Murray ND, Pinch LW et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *The Journal of pediatrics* 1997; 131(3):356–61.
39. Schalamon J, Mayr JM, Hollwarth ME. Mortality and economics in short bowel syndrome. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 2003; 17(6):931–42.
40. Briones ER, Iber FL. Liver and biliary tract changes and injury associated with total parenteral nutrition: pathogenesis and prevention. *Journal of the American College of Nutrition* 1995; 14(3):219–28.
41. Vanderhoof JA, Langnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 1997; 113(5):1767–78.
42. Duro D, Kamin D, Duggan C. Overview of pediatric short bowel syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2008; 47 Suppl 1:S33-6.
43. Hess RA, Welch KB, Brown PI, Teitelbaum DH. Survival outcomes of pediatric intestinal failure patients: analysis of factors contributing to improved survival over the past two decades. *The Journal of surgical research* 2011; 170(1):27–31.
44. Spanish National Transplant Organization in Collaboration with World Health Organization. Global Observatory on Donation and Transplantation: Newsletter; 2012.
45. Spanish National Transplant Organization in Collaboration with World Health Organization. Global Observatory on Donation and Transplantation: Newsletter; 2014.
46. Deutsche Stiftung für Organtransplantation. Dünndarmtransplantation; 2014. [Zugriff am 01.07.2016]. Verfügbar unter: <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/duenn darmtransplantation.html>.
47. Uko V, Radhakrishnan K, Alkhouri N. Short bowel syndrome in children: current and potential therapies. *Paediatric drugs* 2012; 14(3):179–88.
48. Pascher A, Kohler S, Neuhaus P, Pratschke J. Present status and future perspectives of intestinal transplantation: Transplant International. *Transplant Int* 2008; 21(5):401–14.
49. Pape U, Weylandt K, Knappe-Drzikova B, Gerlach U, Pascher A. Kurzdarmsyndrom und Darmversagen: Diagnostik und Therapie: Aktuelle Ernährungsmedizin. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(02):132–46.
50. Bianchi A. Intestinal loop lengthening--a technique for increasing small intestinal length. *Journal of pediatric surgery* 1980; 15(2):145–51.
51. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh J, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *Journal of pediatric surgery* 2003; 38(3):425–9.

52. Reinshagen K, Kabs C, Wirth H, Hable N, Brade J, Zahn K et al. Long-term outcome in patients with short bowel syndrome after longitudinal intestinal lengthening and tailoring. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2008; 47(5):573–8.
53. Pennington C.R. Management of the short bowel syndrome: *SAJCN*; 2003(Vol. 16, No. 2):66–9.
54. Jeppesen PB. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients: *Gut* 2005; 54(9):1224–31.
55. Tavares W, Drucker DJ, Brubaker PL. Enzymatic- and renal-dependent catabolism of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide-2 in rats: *American journal of physiology. Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(1):E134-9.
56. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe SJ et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure: *Gastroenterology* 2012; 143(6):1473–1481.e3.
57. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults: *Journal of clinical gastroenterology. J Clin Gastroenterol* 2002; 34(3):207–20.
58. Vippera K, O'Keefe SJ. Teduglutide for the treatment of short bowel syndrome: *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2011; 5(6):665–78.
59. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome: *Gut* 2011; 60(7):902–14.
60. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome: *Journal of clinical gastroenterology. J Clin Gastroenterol* 2013; 47(7):602–7.
61. Neelis EG, Roskott AM, Dijkstra G, Wanten GJ, Serlie MJ, Tabbers MM et al. Presentation of a nationwide multicenter registry of intestinal failure and intestinal transplantation. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2016; 35(1):225–9.
62. Pironi L, Candusso M, Biondo A, Bosco A, Castaldi P, Contaldo F et al. Prevalence of home artificial nutrition in Italy in 2005: a survey by the Italian Society for Parenteral and Enteral Nutrition (SINPE). *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2007; 26(1):123–32.
63. Websky M, Liermann U, Buchholz B, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland: *Der Chirurg. Chirurg* 2013; 85(5):433–9.
64. Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology: Best practice & research. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(6):879–93.
65. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung: Bevölkerung nach Altersgruppen bis 2060 2015. [Zugriff am 23.07.2016]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/AltersgruppenBis2060.html>
66. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2014 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 19. März 2015. [Zugriff am 23.07.2016]. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherung/KM1_JD_2014.pdf
67. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Zahlen & Fakten: Gesellschaft & Staat; Bevölkerungstand 30.09.2015 [online]. [Zugriff: 23.07.2016]. Verfügbar unter:

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

68. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; 2014. [Zugriff am 23.07.2016]. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=EB0BE303EA17F38335CA1DFCABB72400.tomcat_GO_2_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1457625210148&step=2.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Teduglutid	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	Subkutane Injektion, 1-mal täglich 0,05 mg Teduglutid pro kg Körpergewicht	Kontinuierlich	365 Tage
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Teduglutid bestimmt [#]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
[#] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation für Teduglutid beträgt die empfohlene Dosis 0,05 mg Teduglutid pro kg Körpergewicht, die einmal täglich als subkutane Injektion verabreicht werden soll (1) (Tabelle 3-9). Die Behandlung mit Teduglutid bewirkt strukturelle Veränderungen der Darmschleimhaut, die mit einer erhöhten Resorption von Makronährstoffen und Elektrolyten sowie einer verringerten stomalen oder fäkalen Ausscheidung von Flüssigkeit und Makronährstoffen einhergehen (s. Abschnitt 3.2.2). Diese Veränderungen sind jedoch nicht dauerhaft (2), so dass nach aktuellem Wissensstand von einer ununterbrochenen Gabe des Präparates bei Erwachsenen im beschriebenen Behandlungsregime auszugehen ist. Bei Kindern ist jedoch zu berücksichtigen, dass es durch nicht abgeschlossene Wachstumsvorgänge des Darms zu einer Verbesserung der Resorptionskapazität kommen kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Teduglutid	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	Subkutane Injektion, 1-mal täglich 0,05 mg Teduglutid pro kg Körpergewicht	365
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Teduglutid bestimmt [#]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
[#] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die Behandlung mit Teduglutid ergibt sich aus den Angaben aus der Fach- und Gebrauchsinformation und ist in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Teduglutid	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	365	DDD = 5 mg (3, 4) 1 Durchstechflasche mit 5 mg Teduglutid-Pulver, zum Lösen in 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze; injiziertes Volumen entsprechend Körpergewicht (1) (siehe Tabelle 3-10)	365 x 5 mg 365 Durchstechflaschen mit je 5 mg Teduglutid-Pulver (und 365 Fertigspritzen mit je 0,5 ml Lösungsmittel)
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Teduglutid bestimmt [#]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
[#] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut Fach- und Gebrauchsinformation wird Teduglutid als Pulver in Durchstechflaschen mit je 5 mg zum Lösen in 0,5 ml Lösungsmittel abgegeben. Das zu injizierende Volumen und somit die Anzahl an Durchstechflaschen richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Die empfohlene Dosis beträgt wie auch bei den Erwachsenen 0,05 mg pro kg Körpergewicht pro Tag (1). Tabelle 3-12 gibt die Injektionsmenge pro Körpergewicht an. Das überschüssige Volumen, welches die verschriebene Dosis in ml übersteigt, ist aus der Injektionsspritze herauszudrücken und zu verwerfen (0,5 ml Injektionsspritze für Kinder und 1,0 ml Injektionsspritze für Erwachsene). Für die Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 - 17 Jahren sind zusätzlich die Angaben für 10 - 37 kg Körpergewicht aufgenommen worden.

Für die Kostenberechnungen wird ein Verbrauch von einer Durchstechflasche pro Tag und Patient zugrunde gelegt. Daten zum Körpergewicht von Patienten mit KDS liegen für Deutschland nicht vor. Da das KDS die Aufnahme von Nährstoffen signifikant beeinträchtigt, ist davon auszugehen, dass Kinder und Jugendliche mit KDS im Alter von 1 - 17 Jahren in der stabilen Phase – so wie auch die erwachsenen Patienten mit dieser durch Mangelernährung geprägten Erkrankung – regelhaft ein Körpergewicht unter 100 kg haben. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Dosis zu halbieren (1).

Tabelle 3-12: Tägliche Dosis Teduglutid: Injektionsvolumen pro Körpergewicht (bezogen auf 5mg Teduglutid/0,5ml Lösungsmittel)

Körpergewicht	Zu injizierendes Volumen (bei Patienten mit moderaten oder schweren Nierenfunktionsstörungen zu halbieren) (1)
Kinder und Jugendliche	
10 - 11 kg	0,05 ml
12 - 13 kg	0,06 ml
14 - 17 kg	0,08 ml
18 - 21 kg	0,10 ml
22 - 25 kg	0,12 ml
26 - 29 kg	0,14 ml
30 - 33 kg	0,16 ml
34 - 37 kg	0,18 ml
38 - 41 kg	0,20 ml
42 - 45 kg	0,22 ml
46 - 49 kg	0,24 ml
≥ 50 kg s. Erwachsene	
Erwachsene	
38 - 41 kg	0,20 ml
42 - 45 kg	0,22 ml
46 - 49 kg	0,24 ml

50 - 53 kg	0,26 ml
54 - 57 kg	0,28 ml
58 - 61 kg	0,30 ml
62 - 65 kg	0,32 ml
66 - 69 kg	0,34 ml
70 - 73 kg	0,36 ml
74 - 77 kg	0,38 ml
78 - 81 kg	0,40 ml
82 - 85 kg	0,42 ml
86 - 89 kg	0,44 ml
90 - 93 kg	0,46 ml

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	21.036,94	19.837,02
Teduglutid	(enthält 28 Durchstechflaschen mit je 5 mg Teduglutid-Pulver sowie 28 Fertigspritzen mit je 0,5 ml Lösungsmittel)	
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Teduglutid bestimmt [#]	Nicht zutreffend	
[#] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Packungsgröße von Teduglutid entspricht derjenigen aus der Fach- und Gebrauchsinformation (1). Der Herstellerabgabepreis (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer, ApU) von Teduglutid beträgt 17.116,44 € pro Packung mit 28 Durchstechflaschen à 5 mg Teduglutid-Pulver. Durch Addition der Großhandelszuschläge (insgesamt 38,50 € für Teduglutid laut § 2 Abs. 1 Satz 1 AMPreisV) errechnet sich ein Apothekeneinkaufspreis (AEK) netto von 17.154,94 € Aus dem AEK netto ergibt sich mit dem variablen Apothekenzuschlag von 3% des ApU (514,65 €) und dem konstanten Apothekenzuschlag (8,35 € + 0,16 €) gemäß § 3 Abs. 1 Satz 1 und Abs. 2 Satz 1 AMPreisV ein Apothekenverkaufspreis (AVP) netto von 17.678,10 € Der Apothekenabgabepreis (AVP brutto) inklusive 19% Umsatzsteuer beträgt 21.036,94 € pro Packung.

Nach Abzug von 7% Herstellerrabatt (1.198,15 €) vom ApU und 1,77 € Apothekenrabatt (§ 130 und 130 a SGB V sowie Vereinbarung für den Apothekenrabatt für das Jahr 2015 laut GKV) entstehen für die GKV Kosten in Höhe von 19.837,02 € pro Packung Teduglutid (Tabelle 3-13).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

In Tabelle 3-14 sind die Zusatzkosten für die Zielpopulation von 12 - 94 (durchschnittlich 53) GKV-Patienten mit KDS im Alter von 1 - 17 Jahren, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, für das erste Behandlungsjahr mit Teduglutid sowie die Folgejahre einer kontinuierlichen Therapie dargestellt.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Teduglutid	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	<ul style="list-style-type: none"> • Testung auf fäkales okkultes Blut • Koloskopie/Sigmoidoskopie 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-mal zu Beginn der Behandlung • 1-mal jährlich bei kontinuierlicher Teduglutid-Therapie • 1-mal nach 1 Jahr Therapie mit Teduglutid • Mindestens alle 5 Jahre 1-mal bei kontinuierlicher Therapie mit Teduglutid 	<ul style="list-style-type: none"> • Ab Behandlungsjahr 1: 1 • Beginn Behandlungsjahr 2: 1 • Ab Behandlungsjahr 3: 1/5
	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	<ul style="list-style-type: none"> • Testung auf fäkales okkultes Blut • Koloskopie/Sigmoidoskopie 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-mal zu Beginn der Behandlung • 1-mal jährlich bei kontinuierlicher Teduglutid-Therapie • 1-mal zu Beginn der Behandlung (falls nicht innerhalb der letzten 12 Monate erfolgt) • 1-mal nach 1 Jahr Therapie mit Teduglutid • Mindestens alle 5 Jahre 1-mal bei konti- 	<ul style="list-style-type: none"> • Ab Behandlungsjahr 1: 1 • Behandlungsjahr 1: 1 • Beginn Behandlungsjahr 2: 1 • Ab Behandlungsjahr 3: 1/5

			nuierlicher Therapie mit Teduglutid	
	Kinder unter 12 Jahren mit KDS, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, wenn nicht erklärbares Blut im Stuhl gefunden wurde	<ul style="list-style-type: none"> • Testung auf fäkales okkultes Blut • Koloskopie/Sigmoidoskopie 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-mal zu Beginn der Behandlung • 1-mal jährlich bei kontinuierlicher Teduglutid-Therapie • Bei Bedarf • 1-mal nach 1 Jahr Therapie mit Teduglutid • Mindestens alle 5 Jahre 1-mal bei kontinuierlicher Therapie mit Teduglutid 	<ul style="list-style-type: none"> • Ab Behandlungsjahr 1: 1 • Beginn Behandlungsjahr 2: 1 • Ab Behandlungsjahr 3: 1/5
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Teduglutid bestimmt [#]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
[#] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation scheint es basierend auf den Bedenken, die sich aus den präklinischen Studien ergaben und dem angenommenen Wirkmechanismus mit trophischen Effekten auf die Darmschleimhaut ein Risiko für die Förderung von bestehenden Neoplasien im Dünndarm und/oder Kolon zu geben („*Einige Fälle von gutartigen Colon-Polypen traten während der Studien auf, jedoch war die Häufigkeit verglichen mit den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, nicht erhöht.*“ (1). Die durchgeführten klinischen Studien konnten dieses Risiko weder ausschließen noch bestätigen. Zur Abschätzung eines möglicherweise erhöhten Risikos für Neoplasien und Erfassung weiterer Sicherheitsdaten ist daher im Rahmen der EMA/FDA-Zulassung ein Register (International Short Bowel Syndrome Registry) eingerichtet worden, in das auch pädiatrische Patienten aufgenommen werden. In der TED-C13-003 Studie (5) traten keine Fälle von Neoplasien während der Studie auf. Laut Fachinformation sollte zu Beginn der Behandlung eine Koloskopie/Sigmoidoskopie zur

Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden (1). Kinder, die jünger als 12 Jahre sind und okkultes Stuhl im Blut haben, sollten einer Koloskopie/Sigmoidoskopie unterzogen werden. Bei Kindern, die älter als 12 Jahre sind, sollte zu Behandlungsbeginn eine Koloskopie/Sigmoidoskopie durchgeführt werden, wenn keine innerhalb der letzten 12 Monate durchgeführt wurde. Nach einem Jahr Therapie mit Teduglutid sollte zu Beginn des 2. Behandlungsjahrs bei allen Patienten eine Koloskopie durchgeführt werden. Bei dauerhafter Therapie mit Teduglutid wird allen Kindern mindestens eine Koloskopie/Sigmoidoskopie im Abstand von fünf Jahren empfohlen. Werden Polypen gefunden, fällt zudem eine histologische Untersuchung an. Zusätzlich wird empfohlen, zu Behandlungsbeginn und dann in jedem weiteren Behandlungsjahr bei allen pädiatrischen Patienten auf fäkales okkultes Blut im Stuhl zu testen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung auf Blut im Stuhl in 3 Proben EBM-Ziffer 32040	1,45
(Teil-)Koloskopie und/oder Sigmoidoskopie beim Säugling, Kleinkind, Kind oder Jugendlichen EBM-Ziffer 04518 oder 04514	112,71 – 184,30
Zusätzliche Leistung(en) im Zusammenhang mit den Gebührenordnungspositionen 04514 oder 04518 EBM-Ziffer 04520	27,34
Histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials (Anm.: der Polypen) EBM-Ziffer 19310	8,66

Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (6). Stand: 1. Quartal 2016

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Untersuchung auf Blut im Stuhl in drei Proben erfolgt nach EBM-Ziffer 32040 und wird mit 1,45 Euro verrechnet. Die Koloskopie erfolgt entweder nach EBM-Ziffer 04518 (Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie beim Säugling, Kleinkind, Kind oder Jugendlichen) oder 04514 (Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie und/oder Sigmoidoskopie beim Säugling, Kleinkind, Kind oder Jugendlichen und wird mit 112,71 Euro (1.080 Punkte) bzw. 184,30 Euro (1.766 Punkte) vergütet. Zusätzliche Leistungen im Zusammenhang mit 04514 oder 04518 können mit EBM-Ziffer 04520 abgerechnet werden (27,34 Euro; 262 Punkte). Eine histologische oder zytologische Untersuchung eines Materials (Anm.: der Polypen) nach EBM-Ziffer 19310 wird mit 8,66 Euro (83 Punkten) bewertet (6).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

In Tabelle 3-16 sind die Zusatzkosten für die Population, die für eine Therapie mit Teduglutid in Frage kommt, von 12 - 94 (durchschnittlich 53) Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 - 17 Jahren mit KDS, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, dargestellt.

Da die Aufteilung der Zielpopulation auf die Altersgruppe jünger oder älter 12 Jahre sowie das Ergebnis der Koloskopie nicht vorhergesagt werden können, wird für die folgenden Berechnungen davon ausgegangen, dass alle Patienten, die für eine Teduglutid Therapie in Frage kommen, im ersten und zweiten Behandlungsjahr jeweils einer Koloskopie (oder Sigmoidoskopie) unterzogen werden und eine histologische Untersuchung von Polypen erfolgt, so dass die maximal möglichen Kosten dargestellt werden. Für die Berechnungen wird eine Spanne von 148,71 Euro (EBM-Ziffern 04514, 04520, 19310) bis 220,30 Euro pro Jahr angenommen (EBM-Ziffern 04518, 04520, 19310). Zudem wird eine Untersuchung auf Blut im Stuhl empfohlen (EBM-Ziffer 32040, 1,45 Euro). Ab dem dritten Behandlungsjahr wird für alle pädiatrischen Patienten mit KDS eine Untersuchung auf Blut im Stuhl pro Jahr (EBM-Ziffer 32040, 1,45 Euro) sowie anteilig die Kosten für Koloskopie/Sigmoidoskopie, die alle fünf Jahre erforderlich ist, plus histologischer Untersuchung der Polypen von jeweils einem Fünftel der Kosten veranschlagt (29,74 Euro für EBM-Ziffern 04514, 04520, 19310 bis 44,06 Euro für EBM-Ziffern 04518, 04520, 19310).

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Teduglutid	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	Untersuchung auf Blut im Stuhl in 3 Proben	Ab Behandlungsjahr 1: 1,45	Ab Behandlungsjahr 1: Minimal (12 Patienten): 17,40 Maximal (94 Patienten): 136,30 Durchschnitt (53 Patienten): 76,85
		Koloskopie/ Sigmoidoskopie plus histologische Untersuchung	Behandlungsjahr 1: 148,71 – 220,30 Behandlungsjahr 2: 148,71 – 220,30 Ab Behandlungsjahr 3: 29,74 – 44,06	Behandlungsjahr 1: Minimal (12 Patienten): 1.784,52 - 2.643,60 Maximal (94 Patienten): 13.978,74 - 20.708,20 Durchschnitt (53 Patienten): 7.881,63 - 11.675,90 Behandlungsjahr 2: Minimal (12 Patienten): 1.784,52 - 2.643,60 Maximal (94 Patienten): 13.978,74 - 20.708,20 Durchschnitt (53 Patienten): 7.881,63 - 11.675,90 Ab Behandlungsjahr 3: Minimal (12 Patienten): 356,90 - 528,72 Maximal (94 Patienten): 2.795,75 - 4.141,64 Durchschnitt (53 Patienten): 1.576,33 - 2.335,18
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Teduglutid bestimmt [#]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Therapiekosten für den aufgeführten Behandlungszeitraum und den laut Fachinformation zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Teduglutid	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	Behandlungsjahr 1: 258.739,83 - 258.811,42	Behandlungsjahr 1: Minimal (12 Patienten): 3.104.877,96 - 3.105.737,04 Maximal (94 Patienten): 24.321.544,02 - 24.328.273,48 Durchschnitt (53 Patienten): 13.713.210,99 - 13.717.005,26
		Behandlungsjahr 2: 258.739,83 - 258.811,42	Behandlungsjahr 2: Minimal (12 Patienten): 3.104.877,96 - 3.105.737,04 Maximal (94 Patienten): 24.321.544,02 - 24.328.273,48 Durchschnitt (53 Patienten): 13.713.210,99 - 13.717.005,26
		Ab Behandlungsjahr 3 258.620,86 - 258.635,18	Ab Behandlungsjahr 3: Minimal (12 Patienten): 3.103.432,94 - 3.103.604,76 Maximal (94 Patienten): 24.310.224,73 - 24.311.570,62 Durchschnitt (53 Patienten): 13.706.828,84 - 13.707.587,69
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Teduglutid bestimmt [#]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
[#] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).			

Die Zielpopulation ist mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der in Abschnitt 3.2.2 beschriebene, ungedeckte therapeutische Bedarf lässt grundsätzlich eine hohe Akzeptanz einer Therapie mit Teduglutid in der Zielpopulation erwarten, zumal die Therapie, die für Erwachsene schon zugelassen ist, sich im Versorgungsalltag schon bewährt hat. Die ohnehin mit einem hohen Koordinationsaufwand verbundene Durchführung der langfristigen PE von Patienten mit KDS durch ein multidisziplinäres Team (7) wird jedoch durch die Einbringung einer patientenindividuell unterschiedlich schnell ansprechenden Therapie zur Minimierung des PE-Bedarfs in das Versorgungsgeschehen zusätzlich kompliziert; eine Herausforderung, der sich wahrscheinlich anfangs nur wenige, hochspezialisierte, pädiatrische Versorgungseinrichtungen stellen werden.

Das KDS wurde auf Beschluss des G-BA vom 17.09.2009 in die Anlage 2 der Richtlinie über die ambulante Behandlung im Krankenhaus als Nr. 15 aufgenommen und damit als seltene Erkrankung im Katalog gem. § 116b (alt) Absatz 3 SGB V eingestuft (8). Nach Angaben aus dem Sondergutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen aus dem Jahr 2012 (9) wurde Stand September 2011 nur zwei Krankenhäusern eine Bestimmung nach § 116b (alt) SGB V für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit KDS erteilt. Im März 2013 hat der G-BA die Erstfassung der Richtlinie über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V (ASV-RL) beschlossen. Sie gibt den formalen Rahmen für den neuen Versorgungsbereich vor. Das KDS zählt bislang noch nicht zu den vom G-BA konkretisierten Erkrankungen.

Das weitgehende Fehlen von zentral koordinierten, flächendeckenden Versorgungsstrukturen, wie sie beispielsweise in Frankreich seit vielen Jahren bestehen (10), wird in Deutschland erfahrungsgemäß dazu führen, dass Teduglutid zumindest anfangs nicht wenigen Patienten mit KDS vorenthalten bleiben wird, die von der Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren würden.

Wie bei allen neuen Wirkprinzipien werden insbesondere für den pädiatrischen Bereich legitime Sicherheitsbedenken dazu führen, dass Teduglutid solange nur sehr selektiv eingesetzt werden wird, bis kontrollierte pädiatrische Langzeitdaten vorliegen (11).

Während die bisher genannten Gründe gegen eine schnelle, quantitative Versorgung der Zielpopulation mit Teduglutid unmittelbar nach der Zulassung für Kinder und Jugendliche im

Alter von 1 - 17 Jahren sprechen, werden mittel- bis langfristig andere Faktoren den Einsatz von Teduglutid potenziell limitieren. Wenngleich es sich beim KDS um eine seltene Erkrankung handelt, ist es zumindest nicht prinzipiell auszuschließen, dass weitere, neue Wirkstoffe für die Behandlung dieser stark betroffenen Patienten entwickelt werden.

Belastbare, quantitative Aussagen zu den Auswirkungen der oben genannten Faktoren auf die Versorgungsanteile für Teduglutid lassen sich nicht treffen.

Die Rate an zu erwartenden Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als der Non-Response kann auf Basis der Zulassungsstudie für die Teduglutid-Gruppe nur geschätzt werden. In der Studie TED-C13-003 beendeten zwei von 37 Patienten in den Teduglutid-Gruppen die Behandlungsphase nicht, die Abbruchrate lag bei 5,4% (5).

Es erscheint daher sehr konservativ, Therapieabbruchraten aus anderen Gründen als der Non-Response von mindestens 10% im Versorgungsalltag anzunehmen.

Der Anteil an Non-Respondern bei der Behandlung mit Teduglutid ist als relativ gering anzusehen. Die Non-Responder-Rate bei erwachsenen Patienten mit KDS, die Teduglutid in der Langzeitstudie CL0600-021 über einen Zeitraum von 30 Monaten erhielten, lag bei 10,8% (4 von 37 Patienten) (12).

Für die erwachsenen Patienten mit KDS wurde in Modul 3A vor dem Hintergrund einer Therapieabbruchrate und eines Non-Responderanteils von jeweils ca. 10% und der Empfehlung in der relevanten AWMF-Leitlinie ein Versorgungsanteil von 80% antizipiert. 17 Monate nach der Einführung im November 2015 lag dieser bei unter 10%. Man kann davon ausgehen, dass auch längerfristig die Anzahl Patienten, die für eine Teduglutid-Therapie in Frage kommt, weit unter dem antizipierten Versorgungsanteil von 80% liegen wird.

Unter Berücksichtigung der Therapieabbruchrate, des Non-Responderanteils, der tatsächlich auf Teduglutid eingestellten erwachsenen Patienten mit KDS und einer für Kinder fehlenden Leitlinienempfehlung ist mit einem maximalen Versorgungsanteil von 50% in der pädiatrischen Zielpopulation zu rechnen.

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist nicht möglich, da dazu keine Daten vorliegen. Da Teduglutid nun auch für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit KDS im Alter von 1 - 17 Jahren, die nach einer intestinalen Adaptationsphase stabil sind, zugelassen ist (1), kann davon ausgegangen werden, dass Patienten nur dann stationär mit Teduglutid versorgt werden, wenn sie wegen Komplikationen der PE oder der Grunderkrankung oder sonstiger Begleiterkrankungen stationär behandelt werden müssen. Die Versorgung mit Teduglutid wird überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei einem Versorgungsanteil von 50% in der Zielpopulation reduzieren sich die Jahrestherapiekosten zulasten der GKV, bezogen auf das 1. und 2. Behandlungsjahr, von 3.104.877,96 - 24.328.273,48 Euro (s. Tabelle 3-17) auf 1.552.438,98- 12.164.136,74 Euro.

Die tatsächlichen Kosten für die GKV werden noch geringer sein, da bei dieser Betrachtung die zu erwartenden Einspareffekte durch Reduktion der PE und Reduktion der wegen PE-bezogener Komplikationen notwendigen, kostenwirksamen Interventionen noch gar nicht enthalten sind.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sämtliche in Abschnitt 3.3 getroffenen Aussagen zu Teduglutid wurden der Fach- und Gebrauchsinformation zu Teduglutid entnommen (1).

Der einheitliche Bewertungsmaßstab EBM der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) wurde zur Ermittlung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen herangezogen (6).

Beschlüsse des G-BA wurden über www.g-ba.de recherchiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Shire. Fachinformation Revestive[®] 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Stand 06/2016.
2. O'Keefe SJD, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; 11(7):815-23.e1-3.
3. World Health Organisation (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Updates included in the ATC/DDD Index; 2015. [Zugriff am 01.07.2016]. Verfügbar unter: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A16AX08
4. World Health Organisation (WHO). ATC/DDD classification. *WHO Drug Information*; 2015(29 (2)):125–94. [Zugriff am 01.07.2016]. Verfügbar unter: http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/DrugInformation2015_Vol29_2/en/
5. NPS Pharmaceuticals I. Clinical Study Report: A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support [TED-C13-003]; 15.06.2015.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung KBV. KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand:3. Quartal 2016; 2016. [Zugriff am 23.07.2016]. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_3._Quartal_2016.pdf
7. Krawinkel MB, Scholz D, Busch A, Kohl M, Wessel LM, Zimmer K. Chronic intestinal failure in children. *Deutsches Arzteblatt international* 2012; 109(22-23):409–15.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“. Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom; 2009. [Zugriff am 01.07.2016]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm_TrG.pdf.
9. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Sondergutachten 2012 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung; 2012. [Zugriff am 01.07.2016]. Verfügbar unter: <http://www.svr-gesundheit.de/index.php?id=378>.
10. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome: *Clinical Nutrition* 2013; 32(3):368–74.
11. European Medicines Agency. CHMP Rapporteurs extension of indication variation updated joint assessment report: EMA/CHMP/679932/2015 2016.
12. NPS Pharmaceuticals I. Clinical Study Report CL0600-021. A Long-term, Open-label Study with Teduglutide for Subjects with Parenteral Nutrition Dependent Short Bowel Syndrome: Final Report; 2013.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation (1):

Anwendungsgebiet

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

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS) begonnen werden.

Die Therapie sollte solange nicht begonnen werden, bis begründet davon ausgegangen werden kann, dass der Patient nach einer Phase der intestinalen Adaption stabil ist. Vor Beginn der Therapie sollte zunächst eine Optimierung und Stabilisierung der intravenösen Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr angestrebt werden. Die klinische Beurteilung durch den Arzt sollte individuelle Behandlungsziele und Präferenzen des Patienten berücksichtigen. Wenn keine allgemeine Verbesserung des Zustandes des Patienten erzielt wird, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei allen Patienten sollte die Wirksamkeit und Sicherheit gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien regelmäßig und engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche (≥ 1 Jahr)

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung des Kurzdarmsyndroms bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arztes eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis Teduglutid bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 bis 17 Jahren) ist die gleiche wie für Erwachsene (0,05 mg/kg Körpergewicht einmal täglich). Das pro Körpergewicht zu injizierende Volumen ist in Tabelle 3-12 angegeben. Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte die Anwendung so bald wie möglich am selben Tag nachgeholt werden. Empfohlen

wird ein Behandlungszeitraum von 12 Wochen, nach dem die Behandlungswirkung beurteilt werden sollte. Für Kinder und Jugendliche sind keine Daten nach 12 Wochen verfügbar.

Besondere Patientengruppen

- *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollte die tägliche Dosis um 50% reduziert werden

- *Eingeschränkte Leberfunktion*

Basierend auf einer klinischen Studie an Patienten im Child-Pugh Stadium B ist eine Dosisanpassung bei leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Klinische Studien zu Teduglutid an Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

- *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Teduglutid bei Kleinkindern unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die rekonstituierte Lösung wird durch subkutane Injektion einmal täglich verabreicht. Dabei sollte jedes Mal ein anderer der 4 Quadranten des Abdomens als Applikationsstelle gewählt werden. Sollte eine Injektion ins Abdomen durch Schmerzen, narbiges oder verhärtetes Gewebe behindert werden, kann der Oberschenkel ebenfalls gewählt werden. Teduglutid darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen das in Spuren vorhandene Tetracyclin.
- Aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität).
- Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Dickdarmpolypen/Neoplasien bei Kindern*

Vor Beginn der Behandlung mit Teduglutid ist bei allen Kindern der Stuhl auf okkultes Blut zu untersuchen. Jährliche Kontrollen sind angezeigt, so lange die Kinder Teduglutid erhalten. Vor Einleitung der Teduglutid-Behandlung sollten Kinder im Alter von 12 Jahren und älter einer Koloskopie/Sigmoidoskopie unterzogen werden (sofern innerhalb des vorangegangenen Jahres keine solche Untersuchung durchgeführt wurde). Kinder unter 12 Jahren sollten ebenfalls einer Darmspiegelung

unterzogen werden, wenn unerklärliche Blutbeimengungen im Stuhl festgestellt wurden. Nach einjähriger Behandlung wird für alle Kinder eine Koloskopie empfohlen, und bei fortgesetzter Behandlung mit Teduglutid empfiehlt sich mindestens alle 5 Jahre eine Kontrollkoloskopie.

- *Neoplasien des gastrointestinalen und hepatobiliären Systems*

In der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden gutartige Tumoren im Dünndarm und in den extrahepatischen Gallengängen gefunden. Diese Befunde wurden in klinischen Studien von mehr als 1-jähriger Dauer nicht bestätigt. Wird eine Neoplasie entdeckt, ist diese zu entfernen. Im Fall einer Malignität ist die Behandlung mit Teduglutid zu beenden.

- *Gallenblase und Gallenwege*

Fälle von Cholezystitis, Cholangitis und Cholelithiasis sind in klinischen Studien berichtet worden. Beim Auftreten von Symptomen, die der Gallenblase oder den Gallengängen zuzuordnen sind, muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Teduglutid-Behandlung erneut beurteilt werden.

- *Erkrankungen des Pankreas*

In klinischen Studien wurde über unerwünschte Ereignisse, die die Bauchspeicheldrüse betreffen, wie chronische und akute Pankreatitis, Pankreasgangstenose, Pankreasinfektionen oder erhöhte Amylase- und Lipasewerte im Blut berichtet. Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche die Bauchspeicheldrüse betreffen, muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Teduglutid-Behandlung erneut beurteilt werden.

- *Regelmäßige Kontrollen des Dünndarms, der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas*

KDS-Patienten sind gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien engmaschig zu überwachen. Dies umfasst in der Regel eine Überwachung der Funktion des Dünndarms sowie der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas auf bestimmte Anzeichen und Symptome und, je nach Indikation, zusätzliche Laboruntersuchungen und Untersuchungen mit geeigneten bildgebenden Verfahren.

- *Darmverschluss*

In klinischen Studien sind Fälle von Darmverschluss berichtet worden. Im Falle von rezidiv auftretendem Darmverschluss muss die Notwendigkeit einer weiteren Teduglutid-Behandlung erneut beurteilt werden.

- *Herz-Kreislauf-System*

Aufgrund erhöhter Flüssigkeitsresorption sollten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Hypertonie hinsichtlich einer Flüssigkeitsüberladung überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Therapie. Patienten sollten angewiesen werden, bei plötzlicher Gewichtszunahme, Schwellungen der Fußknöchel und/oder Dyspnoe ihren Arzt aufzusuchen. Generell kann eine

Flüssigkeitsüberladung durch eine angemessene und rechtzeitige Bewertung der parenteralen Ernährungsbedürfnisse vermieden werden. Diese Bewertung sollte in den ersten Monaten der Behandlung häufiger vorgenommen werden. Im Fall einer signifikanten Verschlechterung der kardiovaskulären Erkrankung muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Teduglutid-Behandlung erneut beurteilt werden.

- *Flüssigkeitsmanagement unter der Behandlung mit Teduglutid*

Bei Patienten, die Teduglutid erhalten, sollte die parenterale Ernährung vorsichtig reduziert und nicht abrupt beendet werden. Nach einer Reduktion der parenteralen Ernährung ist der Flüssigkeitsstatus des Patienten zu beurteilen und ggf. entsprechend anzupassen.

- *Begleitmedikation*

Patienten, die eine orale Begleitmedikation mit Arzneimitteln erhalten, die eine Dosistitration erfordern oder einen engen therapeutischen Bereich haben, sollten aufgrund eventuell erhöhter Absorption sorgfältig überwacht werden.

- *Besondere Begleiterkrankungen*

Teduglutid wurde an Patienten mit schwerwiegenden, klinisch instabilen Begleiterkrankungen (z. B. kardiovaskulär, respiratorisch, renal, infektiös, hepatisch, endokrin oder ZNS-Erkrankungen) und an Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte der letzten 5 Jahre nicht untersucht. Bei Verschreibung von Teduglutid ist daher Vorsicht geboten.

- *Eingeschränkte Leberfunktion*

Teduglutid wurde an Patienten mit schwerwiegenden Lebererkrankungen nicht untersucht. Die Daten aus klinischen Studien an Patienten mit mäßig eingeschränkter Lebererkrankung sprechen nicht für die Notwendigkeit einer Anwendungsbeschränkung.

- *Therapieabbruch*

Aufgrund des Risikos einer Dehydrierung sollte Teduglutid mit Vorsicht abgesetzt werden.

- *Sonstige Bestandteile*

Teduglutid enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist praktisch „natriumfrei“.

Teduglutid ist bei Personen mit bekannter Tetracyclin-Allergie mit Vorsicht anzuwenden.

- *Kinder und Jugendliche*

Siehe auch generelle Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene in diesem Abschnitt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Eine *In-Vitro*-Studie zeigte, dass Teduglutid die Wirkstoff-abbauenden Cytochrom-P450-Enzyme nicht inhibiert. Basierend auf der pharmakodynamischen Wirkung von Teduglutid besteht die Möglichkeit einer erhöhten Resorption von Begleitmedikationen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

- *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Teduglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Teduglutid während der Schwangerschaft vermieden werden.

- *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Teduglutid in die Muttermilch übergeht. Nach einmaliger subkutaner Injektion von 25 mg/kg lag die mittlere Teduglutid-Konzentration in der Milch bei Ratten bei weniger als 3% der mütterlichen Teduglutid-Plasmakonzentration. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Teduglutid während der Stillzeit vermieden werden.

- *Fertilität*

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Teduglutid auf die menschliche Fertilität vor. Daten aus tierexperimentellen Studien weisen nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hin.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Teduglutid hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sind Fälle von Synkopen in klinischen Studien berichtet worden. Derartige Ereignisse könnten die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Anzahl der nötigen Durchstechflaschen für die Anwendung einer Dosis muss auf der Grundlage des Gewichts des jeweiligen Patienten und der empfohlenen Dosis von 0,05 mg/kg/Tag bestimmt werden (siehe Injektionsvolumen in Tabelle 3-12). Bei jedem Besuchstermin sollte der Patient gewogen werden. Es sollte die bis zum nächsten Besuchstermin zu applizierende Dosis bestimmt werden, und der Arzt sollte diese dem Patienten mitteilen.

Die Fertigspritze muss mit dem Spritzenkolben und einer Rekonstitutionsnadel verbunden werden. Danach muss das Pulver in der Durchstechflasche aufgelöst werden, indem das gesamte Lösungsmittel aus der Fertigspritze zugegeben wird. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden, sondern kann zwischen den Handflächen gerollt oder einmal vorsichtig umgedreht werden. Sobald sich eine klare, farblose Lösung in der Durchstechflasche gebildet hat, ist die Lösung in eine 1-ml-Injektionsspritze (oder eine 0,5-ml-Injektionsspritze oder kleinere Injektionsspritze für die pädiatrische Anwendung) mit einer Skalierung von 0,02 ml oder kleiner aufzuziehen (diese ist nicht in der Packung enthalten).

Werden zwei Durchstechflaschen benötigt, ist der Vorgang für die zweite Durchstechflasche zu wiederholen und die zusätzliche Injektionslösung in dieselbe Injektionsspritze aufzuziehen, die mit der gebrauchsfertigen Lösung aus der ersten Durchstechflasche gefüllt ist. Das überschüssige Volumen, welches die verschriebene Dosis in ml übersteigt, ist aus der Spritze herauszudrücken und zu verwerfen.

Die Injektionslösung ist subkutan mit einer dünnen Nadel zur subkutanen Injektion in eine gereinigte Stelle in das Abdomen oder - falls das nicht möglich ist - in den Oberschenkel zu injizieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Alle Nadeln und Spritzen müssen in ein durchstichsicheres Behältnis entsorgt werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb ist oder Schwebstoffe enthält.

Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, sind in Tabelle 3-18 dargestellt (1).

Tabelle 3-18: Weitere Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben

Anforderung	Hinweis in Fach- und Gebrauchsinformation	
Anforderungen an die Behandlungsdauer	Dauerbehandlung	Abschnitt 4.2 Der Effekt der Behandlung sollte nach 12 Wochen überprüft werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß dem EPAR Kapitel 4 (Recommendations), Abschnitt „Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product“ bestehen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Teduglutid („not applicable“) (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im Risk-Management-Plan identifizierten Sicherheitsbedenken erfordern keine zusätzlichen, über die in der Fachinformation beschriebenen Maßnahmen (2).

Pharmakovigilanzmaßnahmen, die nach Meinung des *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) zusätzlich zu den routinemäßigen Maßnahmen notwendig sind, sind in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Zusätzlich vom CHMP geforderte Pharmakovigilanzmaßnahmen

Beschreibung	Termin
Durchführung der Studie TED-C14-006 Doppelblinde Studie über 24-Wochen zu Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakodynamik bei pädiatrischen Patienten mit KDS	Dezember 2017
International Short Bowel Syndrome Registry (Internationales Kurzdarmsyndromregister) Prospektives, multizentrisches Register zur Evaluierung der Langzeitsicherheit von Teduglutid in der täglichen Praxis. Der primäre Sicherheitsendpunkt ist das Auftreten von kolorektalem Krebs bei Patienten mit Restdarm. Laufzeit: Einschluss über 5 Jahre und Follow-up von 10 Jahren pro Patient. Ziel ist es, 655 Patienten mit KDS einzuschließen, von denen 393 Patienten mit Restdarm ein Risiko haben, an Krebs zu erkranken. In das Register können auch Kinder und Jugendliche aufgenommen werden.	Der erste erwachsene Patient in den USA wurde am 23. Juni 2014 in das Register aufgenommen.

Quelle: (2)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der Fach- und der Gebrauchsinformation für Teduglutid (1),
- dem EPAR für Teduglutid und dem Risk-Management-Plan (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Shire. Fachinformation Revestive[®] 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Stand 06/2016.
2. European Medicines Agency. Assessment Report 2016.