

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teduglutid (Revestive®)

NPS Pharma Germany GmbH

Modul 3A

Kurzdarmsyndrom

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

Stand: 28.08.2014

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	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	24
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	25
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	29
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	31
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	35
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	39
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	41
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	43
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	45
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	51
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	52
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	52
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	66
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kurzdarmsyndrom - Klinische Symptome und Komplikationen	10
Tabelle 3-2: Spurenelement-/Vitaminmangel – Klinische Symptome	11
Tabelle 3-3: Einteilung der Phasen nach einer Darmresektion und deren Charakterisierung .	14
Tabelle 3-4: Komplikationen der parenteralen Ernährung bei Langzeitbehandlung	16
Tabelle 3-5: Prävalenzdaten Kurzdarmsyndrom in Deutschland.....	20
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	24
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	30
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	31
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-11: Tägliche Dosis Teduglutid: Injektionsvolumen pro Körpergewicht	33
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	37
Tabelle 3-15: 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).....	38
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	40
Tabelle 3-17: Weitere Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben.....	51
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung im Risikomanagement-Plan (RMP).....	53
Tabelle 3-19: Zusätzlich vom CHMP geforderte Pharmakovigilanzmaßnahmen	65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Postoperative Anatomie nach Darmresektion	12
Abbildung 3-2: Versicherungsmathematische Überlebenswahrscheinlichkeit von erwachsenen KDS-Patienten mit permanenter oder transientser HPE-Abhängigkeit	17
Abbildung 3-3: 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	19

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
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
DDD	Defined Daily Dose
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Verordnung des Europäischen Parlaments
EPAR	European Public Assessment Report
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-2	Glucagon-like Peptide-2
Halbs.	Halbsatz
HPE	Heimparenterale Ernährung
IU	International Unit
KDS	Kurzdarmsyndrom
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NIS	Nicht-interventionelle Studie
ONT	Spanish National Transplant Organization
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

PE	Parenterale Ernährung
PSUR	Periodic safety update report
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TPE	Totale parenterale Ernährung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation
€	Euro
%	Prozent
§	Paragraf

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 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 06.08.2014]. URL:<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF>.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation [gly2]-recombinant human glucagon-like peptide for the treatment of short bowel syndrome; 2013. [Zugriff am 06.08.2014]. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006275.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 11. Juni 2013. [Zugriff am 06.08.2014]. 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.

Klinik und Komplikationen des Kurzdarmsyndroms

Das Kurzdarmsyndrom ist ein sehr seltenes und komplexes Krankheitsbild (1), das die Folgeerscheinungen einer Reduktion der resorptiven Kapazität des Darmes beschreibt. Bei dieser Form des Darmversagens kann nach ausgedehnter Darmresektion die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz mit einer konventionellen Diät nicht mehr aufrechterhalten werden (2). Schweregrad und Verlauf der Erkrankung werden beeinflusst durch Faktoren wie Restdarmlänge, Resektionsort, funktionelle Kapazität des Restdarms, Grunderkrankungen und Begleiterkrankungen. 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 (PE) (1).

Je nach Ausmaß der Malabsorption kann es ohne eine patientenindividuell abgestimmte nutritive Supplementation zu teilweise lebensbedrohlichen Mangelzuständen kommen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Kurzdarmsyndrom - Klinische Symptome und Komplikationen

Kurzdarmsyndrom - Klinische Symptome und Komplikationen
Wässrige Diarrhöe/Steatorrhöe
Gewichtsverlust
Vitaminmangel (A, D, E, K, B ₁₂ , Folsäure)
Elektrolytentgleisung/Elektrolytmangel (Kalium, Calcium, Magnesium)
Mangel an Spurenelementen (insbesondere Eisen, Zink, Selen, Kupfer)
Gallensäureverlust-Syndrom
Cholelithiasis (durch Gallensäureverlust)
Nephrolithiasis (Hyperoxalurie)
Erhöhte Magensaftsekretion
Laktosemalabsorption
Bakterielle Fehlbesiedlung (Flatulenz, Meteorismus)
Fettleber, Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberversagen
Elektrolytentgleisung
Dehydratation
Metabolische Entgleisung
Mangel-Syndrome (z.B. Anämie, Tetanie, Nachtblindheit, Ekzeme)
Osteoporose
Neurologische Störungen (D-Laktatazidose)

((3); (4);(5); (6)

Vitaminmangel und der Mangel an Spurenelementen können ihrerseits gravierende Folgen haben (Tabelle 3-2). Die Störung des intestinalen Transits kann zu einer bakteriellen Fehlbesiedlung und einem bakteriellen Überwuchs führen. Dadurch kann eine chronisch-cholestatiche Lebererkrankung und Leberzirrhose ausgelöst werden ((7); (8); (9)). Durch niedrigere Resorptionsleistungen wird außerdem die bakterielle Translokation gesenkt (7). Die aus dem vermehrten Wachstum Gram-positiver Mikroorganismen resultierende D-Laktatazidose kann sich durch eine Enzephalopathie oder andere neurologische Störungen äußern (7).

Tabelle 3-2: Spurenelement-/Vitaminmangel – Klinische Symptome

Spurenelement-/Vitaminmangel – Klinische Symptome	
Kupfer	Neutropenie, Anämie, erniedrigter Caeruloplasminspiegel, filziges Haar, gestörte zentralnervöse Entwicklung
Zink	Nasolabiale und perineale Dermatitis, Alopezie, reduzierte T-Zell-Funktion, erniedrigte alkalische Phosphatase
Chrom	Glukoseintoleranz, periphere Neuropathie
Selen	Myalgie, Kardiomyopathie, erniedrigte Glutathionperoxidase
Molybdän	Tachykardie, Tachypnoe, zentrale Skotome, Reizbarkeit, niedriger Harnsäurespiegel
Essenzielle Fettsäuren	Ekzematoide Dermatitis
Vitamin A	Nachtblindheit, beeinträchtigte Adaptation an Dunkelheit
Vitamin E	Gangstörung, Ataxie, Tremor, gestörte Koordination, psychomotorische Defizite, Muskelschwäche, Pyramidenbahnzeichen, Hypalgesie, Dysarthrie, Pigmentdegeneration der Retina, erhöhte Hämolyse neigung der Erythrozyten
Biotin	Schuppige Dermatitis, Glossitis, Alopezie, unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Depression
Vitamin B ₁	„Trockene Form“: Polyneuritis, Atrophie der Extremitätenmuskulatur „Feuchte Form“: Ödeme, Tachykardie, Herzinsuffizienz „Zentrale Form“: Wernicke-Enzephalopathie, Ataxie, organisches Psychosyndrom
Vitamin B ₁₂	Megaloblastäre, perniziöse Anämie, Glossitis, Blässe der Haut und Schleimhäute, Schwäche, Müdigkeit, Parästhesien, Polyneuropathie, funikuläre Myelose

(4)

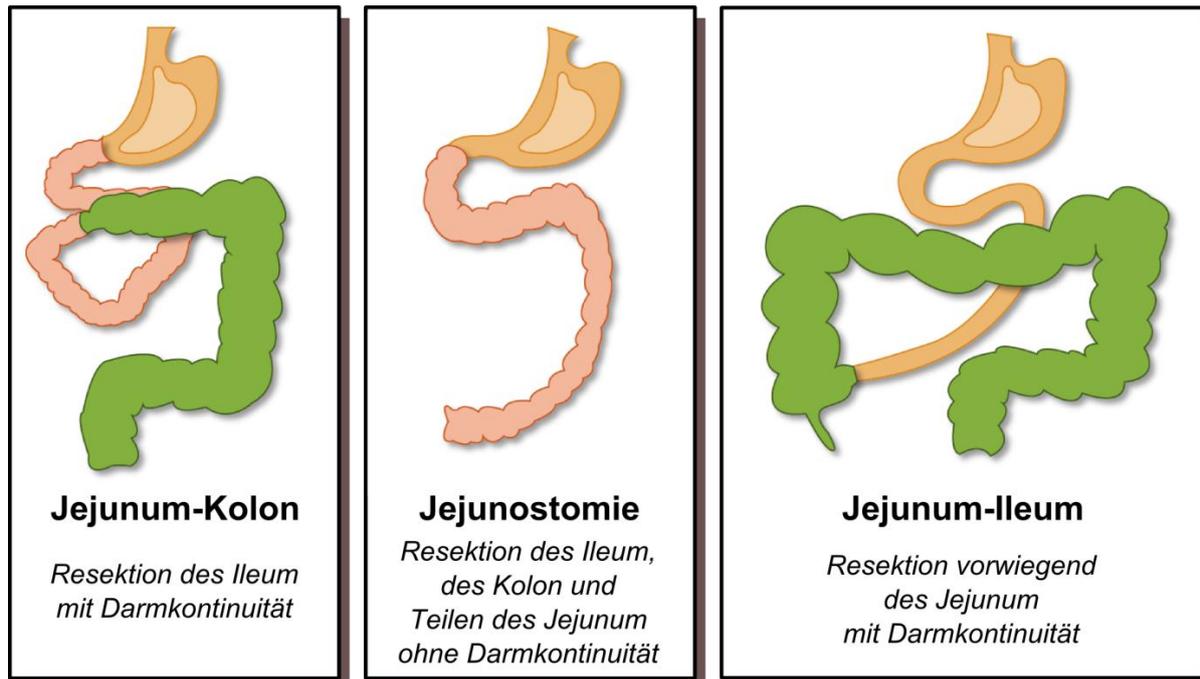
Die Notwendigkeit einer Darmresektion kann sich aufgrund angeborener Anomalien oder erworbener Ursachen ergeben. Ätiologisch können bei den erworbenen Ursachen drei Gruppen unterschieden werden ((3); (4); (5); (9)):

1. Vaskuläre Schädigungen: Mesenterialinfarkte/Mesenterialthrombosen, Dünndarmvolvulus, Malrotationen, Inkarzerationen des Darms (Hernie)

2. Entzündliche Ursachen: Morbus Crohn, Strahlenenteritis, schwere Colitis ulcerosa, Enteritis necroticans, Autoimmunenteritis
3. Weitere Ursachen: Trauma, Tumor, intestinale Atresie, Mekoniumileus, Motilitätsstörungen, andere kongenitale Erkrankungen wie z.B. Gastroschisis

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



Nach (10)

Die Länge des verbliebenen Darms und das Vorhandensein von Kolon in Kontinuität (Darmkontinuität) erlauben Rückschlüsse auf die Art der notwendigen nutritiven Supplementation. Eine dauerhafte parenterale Ernährung wird bei einer sehr kurzen Darmlänge (weniger als 100 cm Restlänge bei Jejunostoma bzw. weniger als 50 cm bei Kolon in Kontinuität) wahrscheinlich (10). Entscheidende Faktoren für die Ausbildung des Kurzdarmsyndroms sind jedoch 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 ((8); (11); (12)).

Der weitere, postoperative Krankheitsverlauf lässt sich in drei Phasen unterteilen, die fließend ineinander übergehen, klinisch nicht eindeutig zeitlich getrennt und individuell unterschiedlich lang sind (Tabelle 3-3; (2); (3); (4)). In der aktuellen S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) - Chronisches Darmversagen“ (2) wird empfohlen, die parenterale Flüssigkeitssubstitution und Ernährung unmittelbar postoperativ zur Flüssigkeitssubstitution bzw. nach Stabilisierung der hämodynamischen Situation zur Ernährung zu beginnen, wenn aufgrund der postoperativen Anatomie ein Darmversagen zu

erwarten ist. Weiterhin wird in der Leitlinie empfohlen, in der Hypersekretionsphase nach einer umfangreichen Darmresektion eine parenterale Ernährung und eine Flüssigkeits- bzw. Elektrolytsubstitution durchzuführen, die den meist hohen Verlusten durch Durchfall bzw. Stoma-Output Rechnung trägt (2).

Ob und ggf. in welchem Maße ein Patient ohne kausale Therapie (s. Abschnitt 3.2.2) dauerhaft von parenteraler Ernährung abhängig bleibt, zeichnet sich am Ende der Adaptationsphase ab (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: 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 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 ((3); (4)). Sie ist gekennzeichnet durch einen massiven Flüssigkeits- und Elektrolytverlust und ein Stuhlvolumen von über 2,5 Liter pro Tag. Der Flüssigkeitsverlust kann nicht selten bis zu 10 Liter pro Tag betragen und würde ohne parenteralen Ausgleich in kurzer Zeit zum Tode führen (3).</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 ((3); (8)).</p>
Adaptation	<ol style="list-style-type: none"> 1. 48 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 parenteralen Ernährung 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 (3).</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 ((5); (8)).</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>Patienten, die nach zwei Jahren keine vollständige Unabhängigkeit erreichen, bleiben in der Regel lebenslang von parenteraler oder Sondenernährung abhängig ((10); (13)). Dieser Anteil liegt bei ungefähr 50% ((10); (14); (15)).</p>

Der nach der Adaptationsphase verbleibende Bedarf an nutritiver Supplementation korrespondiert mit dem Schweregrad der Erkrankung ((2); (16)). Am schwersten betroffen sind Patienten, die auf eine totale parenterale Ernährung (TPE) angewiesen sind, d. h. auf die Verabreichung aller Nährstoffe über den parenteralen Weg ohne signifikante orale oder enterale Zufuhr (DGEM-Terminologie in der Leitlinie „Klinische Ernährung“; (17)). In den meisten Fällen wird eine dauerhafte parenterale Ernährung unter engmaschiger Betreuung des betroffenen KDS-Patienten durch ein multidisziplinäres Team im ambulanten Bereich als heimparenterale Ernährung (HPE) durchgeführt (DGEM-Leitlinie „Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich“; (18)). Hierbei sollte die zeitliche Durchführung der parenteralen Ernährung wenn möglich den Wünschen des Patienten angepasst werden (z. B. nachts 8–16 Stunden täglich) (2).

Beeinflussung der Lebensqualität

Das Kurzdarmsyndrom führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität ((19); (20); (21); (22); (23); (24)). Die am häufigsten genannten Probleme sind Angstzustände, Depressionen, eingeschränkte soziale Aktivitäten wie Reisen, außerdem sexuelle Probleme, Müdigkeit, Durchfall und Schlafstörungen (20). Überdies ist der Einfluss auf die Fähigkeit zu arbeiten und übliche alltägliche Aktivitäten auszuführen, negativ ((22); (24)). Es wurden auch Probleme in Bezug auf die Gehfähigkeit und Mobilität, Körperpflege und Bewegung sowie reduzierte Kraft für körperliche und häusliche Aktivitäten berichtet (22).

Zielpopulation

Teduglutid ist zugelassen für erwachsene KDS-Patienten, die sich nach einer intestinalen Adaptationsphase nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden. Kontraindiziert ist Teduglutid bei KDS-Patienten mit einer aktiven oder vermuteten Krebserkrankung oder einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren (25).

Die Teduglutid-Zulassungsstudien CL0600-020 und CL0600-004 lieferten keinen Hinweis auf alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede, der für die Definition der Zielpopulation von Bedeutung wäre ((26); (27)). Zur weiteren Charakterisierung der Zielpopulation in Deutschland liegen keine epidemiologischen Daten vor. Wahrscheinlich stellen sich in Deutschland die Verhältnisse nicht grundsätzlich anders dar als in Frankreich. In einer französischen, retrospektiven Kohortenstudie mit 268 KDS-Patienten betrug das mittlere Alter 52,5 Jahre (18 bis 89) (14). In dieser Kohorte waren zum Zeitpunkt der Diagnose des Kurzdarmsyndroms 46% der erwachsenen Patienten 41 bis 59 Jahre alt, 31% waren älter als 60, und 23% waren jünger als 41 Jahre. Männliche und weibliche Patienten waren ähnlich stark vertreten (129 bzw. 139) (14).

In der aktuellen S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) - Chronisches Darmversagen“, die sich spezifisch auf das Kurzdarmsyndrom bei Erwachsenen bezieht, wird empfohlen, Teduglutid bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen mit dem Ziel einzusetzen, infusionsfreie Tage zu gewinnen (2). Diese Charakterisierung der Zielpopulation beschreibt in sehr kurzer Form die wesentlichen

Merkmale der Populationen der Zulassungsstudien CL0600-020 und CL0600-004 ((26); (27)) und ist kongruent mit der Zielpopulation laut Fachinformation.

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.

Komplikationen bei parenteraler Ernährung

Das klinische Bild des infusionspflichtigen Kurzdarmsyndroms wird im zeitlichen Verlauf wesentlich durch die Komplikationen der PE mitbestimmt (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Komplikationen der parenteralen Ernährung bei Langzeitbehandlung

Komplikationen der parenteralen Ernährung	Häufigkeit	
Kathetersepsis	0,34	Episoden pro Katheter und Jahr
Verschluss des zentralen Venenkatheters	0,071	
Zentralvenöse Thrombose	0,027	
Pathologische Leberveränderungen	0,025	
Hypertriglyceridämie	25 - 50	% der Patienten
Hyperglykämie	bis zu 50	
Hepatische Komplikationen (Fettleber, Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberversagen)	15 - 50	
Stoffwechselbedingte Knochenerkrankungen		
Knochenschmerzen und -brüche	bis zu 29	
Osteomalazie, Osteoporose	bis zu 40	

((19); (28))

Zu den häufigsten Komplikationen zählt die Katheterinfektion, die eine lebensbedrohliche Sepsis auslösen kann und damit eine verbreitete Todesursache unter Patienten mit Kurzdarmsyndrom darstellt. In einer Metaanalyse von 37 Studien zur Evaluierung der langfristigen Gabe von PE war die Kathetersepsis mit 0,34 Ereignissen pro Katheter und Jahr die häufigste Komplikation, gefolgt von Okklusion des zentralen Venenkatheters und zentralen Venenthrombosen mit 0,071 bzw. 0,027 Ereignissen pro Katheter und Jahr (19).

Nach einer anderen Untersuchung waren 31% der Todesfälle bei Patienten, die durch PE versorgt wurden, auf eine Sepsis zurückzuführen ((10); (15)). Kathetherthrombosen können den Verlust des venösen Zugangs zur Folge haben und die erneute Anlage eines Katheters notwendig machen (29).

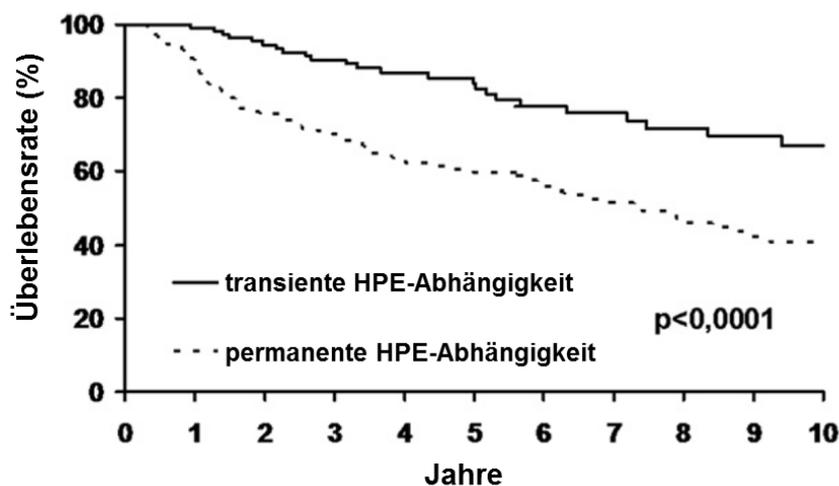
Die Langzeitanwendung der PE verursacht in vielen Fällen Leber- und Nierenkomplikationen, die bis zum vollständigen Organversagen führen können. In einer Studie entwickelten 15% der PE-abhängigen Patienten terminale Lebererkrankungen, assoziiert mit einer 100%igen Mortalität (30). Generell ist das Risiko der PE-assoziierten Lebererkrankungen umso größer, je länger die Abhängigkeit von PE besteht ((13); (31)).

Auch Änderungen im Knochenstoffwechsel können bei PE auftreten. Knochenschmerzen und -brüche wurden bei über 29% der Patienten unter Langzeit-PE beobachtet. Man nimmt an, dass Knochenveränderungen durch eine suboptimale Calcium-, Phosphat- und Vitamin-D-Aufnahme sowie durch Bewegungsmangel, Mangel an UV-Licht-Exposition einhergehend mit einem schlechten Vitamin-D-Status und Nebenwirkungen anderer Therapien wie z. B. Heparin und Steroide bedingt sind (19).

Langzeitbeobachtungen von KDS-Patienten weisen in 13 – 22% der Fälle PE-Komplikationen als Todesursache aus ((10); (13); (14)).

Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate von dauerhaft HPE-abhängigen KDS-Patienten ist signifikant niedriger als diejenige von nur vorübergehend HPE-abhängigen KDS-Patienten (40,7% vs. 67,0%, $P < 0,0001$; Abbildung 3-2; (14)).

Abbildung 3-2: Versicherungsmathematische Überlebenswahrscheinlichkeit von erwachsenen KDS-Patienten mit permanenter oder transienter HPE-Abhängigkeit



n mit Risiko	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Transient	144	122	96	85	72	63	55	47	41	32	30
Permanent	124	115	92	83	68	55	44	39	34	27	22

(14)

Nichtmedikamentöse Therapieansätze

Die Darmtransplantation ist die derzeit einzige kurative Behandlungsoption für das KDS. Nach Maßgabe der aktuellen AWMF-Leitlinie 073 – 026 „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Chronisches Darmversagen“ ist eine Darmtransplantation indiziert bei einem irreversiblen, durch eine benigne Erkrankung ausgelösten chronischen Darmversagen mit lebensbedrohlichen Komplikationen, die auf die parenterale Ernährung zurückzuführen sind und die deren Fortführung unmöglich machen bzw. nicht sinnvoll erscheinen lassen (2).

2011 wurden in Europa 56 Darmtransplantationen vorgenommen, davon neun in Deutschland bei Erwachsenen (32). Angaben der Deutschen Stiftung für Organtransplantation zufolge ist die Anzahl durchgeführter Darmtransplantationen rückläufig und belief sich 2012 auf sechs und 2013 auf fünf (<http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/duenndarmtransplantation.html>).

Nach einer Darmtransplantation liegt das Patientenüberleben nach fünf Jahren bei ca. 60% und das Organüberleben bei ca. 50% (33). 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, Abstoßung des Organs oder Thrombosen und Ischämie ((34); (35); (36)). Eine Abstoßung mit Sepsis zeichnet für mehr als die Hälfte der Todesfälle (56%) innerhalb eines Jahres nach der Transplantation verantwortlich (37). Spätere Abstoßungen sind überwiegend auf virale Erkrankungen zurückzuführen, die bei ungefähr 10% der Patienten zu Re-Transplantationen führen (37). Nach einer Darmtransplantation treten bei 3 - 6% der Erwachsenen lymphoproliferative Erkrankungen am häufigsten auf. Nierenversagen tritt innerhalb von fünf Jahren nach der Transplantation bei bis zu 21,3% der Empfänger auf ((38); (39)). In Deutschland wird eine Darmtransplantation nur in wenigen, ausgewählten Zentren angeboten (40).

Eine nachhaltige Verbesserung der Resorptionskapazität kann auch durch Verfahren der rekonstruktiven Chirurgie erzielt werden. Hierzu zählen das Wiederherstellen der Kontinuität distaler, ausgeschalteter Darmanteile, das Aufheben von blinden Schlingen, die Behandlung enteroatmosphärischer Fisteln und die Verzögerung der Darmpassage durch eine künstliche Ileozökalklappe ((2); (7); (33)). Allerdings kommen diese Verfahren bisher nur für eine Minderheit der Patienten mit Kurzdarmsyndrom in Frage (41).

Ungedeckter therapeutischer Bedarf und Stellenwert von Teduglutid

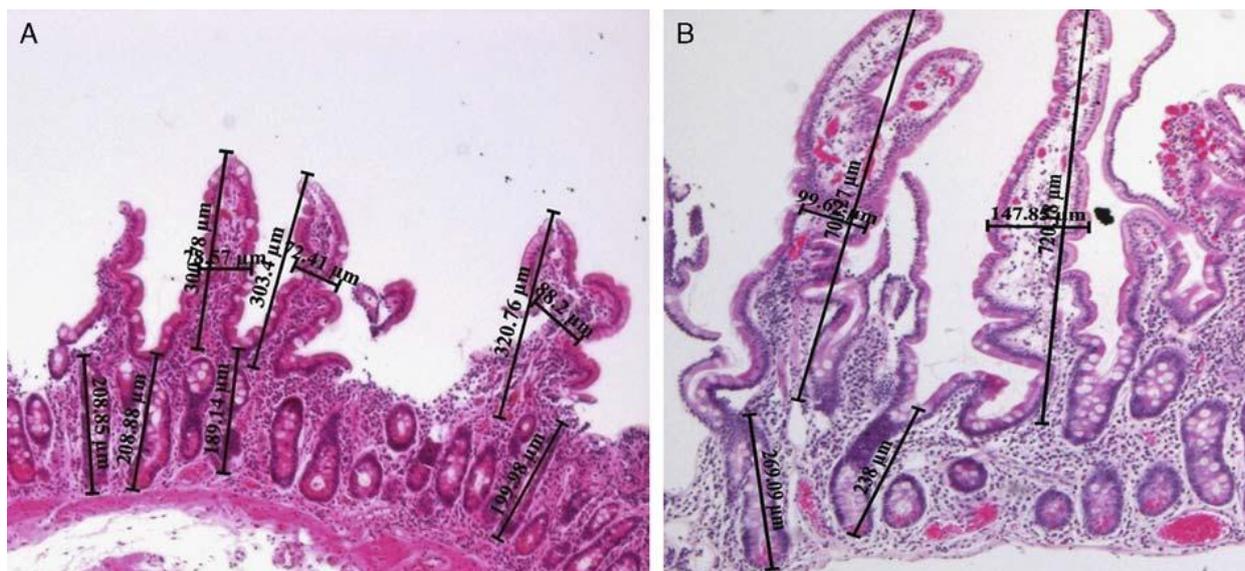
Die für das KDS charakteristischen, potenziell lebensbedrohlichen Malabsorptions- und Maldigestionssymptome sowie die damit verbundenen Komplikationen (Abschnitt 3.2.1) sind in der Regel mit einer patientenindividuell abgestimmten PE beherrschbar. Eine langfristige PE ist jedoch ihrerseits mit schwerwiegenden Risiken behaftet und kann zu dauerhaften massiven Veränderungen der Lebensperspektive eines Patienten führen (1), die mit einer drastischen Senkung seiner Lebensqualität einhergehen. Es besteht daher Konsens, den PE-Bedarf von KDS-Patienten so schnell und so weit wie möglich zu reduzieren ((2); (16); (28); (42)). Nicht bei allen KDS-Patienten wird jedoch mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen eine vollständige oder zumindest weitgehende Unabhängigkeit von parenteraler Ernährung erreicht.

Für erwachsene Patienten 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 (25).

Teduglutid ist ein rekombinantes humanes Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2)-Analogon (43). Es ist wie GLP-2 ein 33 Aminosäuren langes Peptid und unterscheidet sich lediglich in einer Aminosäureposition von GLP-2 (44). 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 (45). Überdies wird durch Teduglutid die Durchblutung der Darmschleimhaut verbessert ((46); (47); (48); (49)).

Abbildung 3-3 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 Kurzdarmsyndrom erreicht werden konnte (49).

Abbildung 3-3: 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



(49)

Mit Teduglutid steht die erste kausale, medikamentöse Therapie des Kurzdarmsyndroms zur Verfügung. Teduglutid wird in der AWMF-Leitlinie 073 – 026 (2) mit einem starken Konsens für den Einsatz bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen empfohlen, mit dem Ziel, infusionsfreie Tage zu gewinnen.

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.

Zur Prävalenz und Inzidenz des Kurzdarmsyndroms in Deutschland liegen nur sehr wenige Informationen vor. Patientenregister oder eine eigene DRG-Kodierung existieren nicht, so dass epidemiologisch validierte Daten nicht erhoben werden können. Das DRG-System bildet die Diagnose nicht mit einer eigenen Kodierung ab, vielmehr wird diese mit verschiedenen ICD-Codes 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

Tabelle 3-5: Prävalenzdaten Kurzdarmsyndrom in Deutschland

Quelle	Jahr	Population	Prävalenz
G-BA (1)	2009	Alle KDS-Patienten	10 / 1 Mio
Websky et al. (33)	2013	Alle KDS-Patienten	34 / 1 Mio

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 heimparenteralen Ernährung (HPE). Deren Prävalenz liegt bei 4 pro 1 Million Einwohner. Schätzungen zufolge machen Patienten mit HPE ungefähr 30% der Patienten mit Kurzdarmsyndrom aus, sodass der G-BA von einer Prävalenz von ca. 10 pro 1 Million Einwohner ausgeht (Tabelle 3-5; (1)).

Die Prävalenzzahlen bei Websky et al. (33) 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 Kurzdarmsyndrom 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 Million 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.

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

Teduglutid ist nicht zugelassen für die Behandlung von Patienten unter 18 Jahren. Gegenanzeigen sind eine aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität) und eine Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren (25).

Publikationen zur Unterscheidung der Prävalenz zwischen erwachsenen und pädiatrischen KDS-Patienten in Deutschland existieren nicht. In der AWMF-Leitlinie 073 - 026 wird davon ausgegangen, dass 50% aller Patienten mit Darmversagen Kinder sind. Es fehlen aber Angaben dazu, welcher Anteil davon an Kurzdarmsyndrom leidet (2). Der Anteil der für Teduglutid infrage kommenden Zielpopulation wird deshalb auf Basis der erwachsenen GKV-Versicherten berechnet (Tabelle 3-7).

11% der neu gemeldeten, erwachsenen, HPE-abhängigen KDS-Patienten hatten laut einer ESPEN-Befragung 1997 eine maligne Grunderkrankung (50). In einer anderen Studie mit 65 TPE-abhängigen KDS-Patienten führten Peritonealkarzinosen und Malignome in 9% der Fälle zur Ausbildung eines Kurzdarmsyndroms (3). Daher kann angenommen werden, dass etwa 10% der erwachsenen, HPE-abhängigen Patienten eine maligne Grunderkrankung haben.

Inzidenz

Zur Inzidenz von KDS-Patienten in Deutschland liegen keine validen Daten vor. Angaben beruhen auf Schätzungen epidemiologischer Daten zur heimparenteralen Ernährung und belaufen sich auf 2 - 5 neue KDS-Patienten pro eine Million Einwohner ((3); (50); (51); (52); (53)). Ausgehend von einem mittleren Anteil von KDS-Patienten an den neu gemeldeten, erwachsenen HPE-Patienten von 34% (148 von 435 Patienten) (50) kann man eine jährliche Inzidenz für das HPE-abhängige Kurzdarmsyndrom bei Erwachsenen von 1-2 Fällen pro 1 Million 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.

Europaweit scheint die Prävalenz des Kurzdarmsyndroms in denjenigen Regionen niedriger zu sein, in denen Zentren zur intestinalen Rehabilitation und Programme zur Etablierung heimparenteraler Ernährung zur adäquaten Behandlung sowie zur Erfassung von Patientenzahlen fehlen. So decken die Angaben eine Bandbreite von 0,4 Patienten pro 1 Million Einwohner in Polen bis zu 30 Patienten pro 1 Million Einwohner in Dänemark ab (54).

Die Häufigkeit von KDS-Patienten scheint in den letzten Jahren leicht zugenommen zu haben, wahrscheinlich aufgrund von Fortschritten in der Intensivmedizin und den Techniken der parenteralen Ernährung ((3); (55)). Verlaufsdaten über einen längeren Zeitraum zur Prävalenz und Inzidenz des Kurzdarmsyndroms in Deutschland existieren nicht.

ESPEN-Befragungen in den Jahren 1993 (51), 1997 (50) und 2010 (56) weisen auf einen leichten Anstieg der Inzidenz und Prävalenz der HPE in diesem Zeitraum hin.

Auf Basis der Annahmen der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes wird die Entwicklung der Gesamtbevölkerung in Deutschland in den nächsten fünf Jahren leicht rückläufig sein (57).

Es wird daher davon ausgegangen, dass sich die Gesamtanzahl der KDS-Patienten 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 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Teduglutid (Revestive®)	560 (254 - 865)

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 zugelassen für erwachsene KDS-Patienten, die sich nach einer intestinalen Adaptationsphase nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden. Kontraindiziert ist Teduglutid bei KDS-Patienten mit einer aktiven oder vermuteten Krebserkrankung oder einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren (25).

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

1. Nach den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) hatte die GKV im Mai 2014 52.877.520 Mitglieder. Es gab zusätzlich 16.342.334 mitversicherte Familienangehörige, wovon wiederum 12.696.022 mitversicherte Kinder nach § 10 Abs. 2 und 4 SGB V waren (58). Unter der Annahme, dass der Anteil der über 18-jährigen, mitversicherten Kinder vernachlässigbar gering ist, wird als Basis für die weiteren Kalkulationen von einer Gesamtanzahl von 56.523.832 erwachsenen GKV-Versicherten ausgegangen.
2. Für die Prävalenz des KDS wird eine Bandbreite zwischen 10 und 34 pro Million Einwohner angenommen ((1); (33)).
3. Etwa 10% der erwachsenen, PE-abhängigen Patienten haben eine maligne Grunderkrankung, was eine Kontraindikation darstellt (50).
4. Entsprechend der Zulassung kommt Teduglutid nur für die Behandlung von erwachsenen KDS-Patienten infrage, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden (25). Dies sind die dauerhaft auf parenterale Ernährung angewiesenen Patienten, deren Anteil bei etwa 50% liegt ((10); (14); (15)).

Hieraus ergibt sich für den unteren Wert der Spanne

$$\text{KDS-Teduglutid}_{\min} 56.523.832 * 0,0001 * 0,9 * 0,5 = 254 \text{ Patienten}$$

und für den oberen Wert

$$\text{KDS-Teduglutid}_{\max} 56.523.832 * 0,0034 * 0,9 * 0,5 = 865 \text{ Patienten}$$

mit einem Mittelwert von 560 Patienten (Tabelle 3-6).

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 3-7 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 3-7: 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 (Revestive®)	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden	Beträchtlich	254 - 865

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 Gemeinsamen Bundesausschusses (www.g-ba.de), des Statistischen Bundesamts (www.destatis.de), des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bmg.bund.de) und von Orphanet (www.orpha.net; (59)), dem Portal für seltene Krankheiten.

Die Zielpopulationen wurden anhand der Zulassungsstudien 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 (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“. Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom; 2009. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: 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. 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. Dignass A, Yilmaz K, Schulz R. Pathophysiologie und Klinik des Kurzdarmsyndroms. *Transplant Linc* 2005; 11:4-13.
4. Horbach T. Kurzdarmsyndrom. *Chirurg* 2006; 77(12):1169–82.
5. Buchman AL. Etiology and Initial Management of Short Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130(2):S5–S15.
6. Parekh NR, Steiger E. Short bowel syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10(1):10–23.
7. Donohoe CL, Reynolds JV. Short bowel syndrome. *Surgeon* 2010; 8(5):270–9.
8. Schütz T, Lochs H. Kurzdarmsyndrom. *Gastroenterologie* 2009; 4(1):27–34.

9. Leiß O. Diätetische und medikamentöse Therapie des Kurzdarmsyndroms. *Z Gastroenterol* 2005; 43(07):661–75.
10. 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* 1999; 117(5):1043–50.
11. Keller J, Panter H, Layer P. Management of the short bowel syndrome after extensive small bowel resection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18(5):977–92.
12. Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, Shaffer JL. Home parenteral nutrition: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997; 1(1):i-iii, 1-59.
13. Hofstetter S, Stern L, Willet J. Key issues in addressing the clinical and humanistic burden of short bowel syndrome in the US. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(5):495–504.
14. 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.
15. American Gastroenterological Association (AGA). American Gastroenterological Association medical position statement: Short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124(4):1105–10.
16. Nightingale J. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55(suppl_4):iv1–iv12.
17. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(02):97–111.
18. Bischoff S, Arends J, Dörje F, Engeser P, Hanke G, Köchling K et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(05):e101–e154.
19. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P. Complications and monitoring - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. *Ger Med Sci* 2009; 7:Doc17.
20. Huisman-de Waal G, Schoonhoven L, Jansen J, Wanten G, van Achterberg T. The impact of home parenteral nutrition on daily life—A review. *Clinical Nutrition* 2007; 26(3):275–88.
21. Carlsson E, Bosaeus I, Nordgren S. Quality of life and concerns in patients with short bowel syndrome. *Clinical Nutrition* 2003; 22(5):445–52.
22. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. *Gut* 1999; 44(6):844–52.
23. Kalaitzakis E, Carlsson E, Josefsson A, Bosaeus I. Quality of life in short-bowel syndrome: Impact of fatigue and gastrointestinal symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(9):1057–65.
24. Richards DM, Irving MH. Assessing the quality of life of patients with intestinal failure on home parenteral nutrition. *Gut* 1997; 40(2):218–22.
25. NPS Pharmaceuticals Inc. Fachinformation Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Mai 2014.

26. NPS Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report CL0600-020. A 24-Week Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. 2011.
27. NPS Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report CL0600-004. A Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome. 2013.
28. Pape U, Weylandt K, Knappe-Drzikova B, Gerlach U, Pascher A. Kurzdarmsyndrom und Darmversagen: Diagnostik und Therapie. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(02):132–46.
29. Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:638–44.
30. Chan S, McCowen KC, Bistrrian BR, Thibault A, Keane-Ellison M, Forse RA et al. Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery* 1999; 126(1):28–34.
31. Thompson JS, Weseman R, Rochling FA, Mercer DF. Current Management of the Short Bowel Syndrome. *Surgical Clinics of North America* 2011; 91(3):493–510.
32. Spanish National Transplant Organization (ONT) in Collaboration with World Health Organization (WHO). Global Observatory on Donation and Transplantation: Newsletter; 2012. [Zugriff am 06.08.2014]. URL:<http://www.transplant-observatory.org/Documents/NEWSLETTER2012.pdf>.
33. Websky M von, Liermann U, Buchholz B, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland. *Chirurg* 2013; 85(5):433–9.
34. 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. *Ann Surg* 2005; 241(4):607–13.
35. Lawrence PF, Bell RM, Dayton MT, Hebert JC. *Essentials of General Surgery*. 5th Edition: LWW; 2012.
36. Middleton SJ. The current status of small bowel transplantation in the UK and internationally. *Gut* 2005; 54(11):1650–7.
37. Sudan D. Long-term outcomes and quality of life after intestine transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010; 15(3):357–60.
38. Watson MJ, Venick RS, Kaldas F, Rastogi A, Gordon SA, Colangelo J et al. Renal Function Impacts Outcomes After Intestinal Transplantation. *Transplantation* 2008; 86(1):117–22.
39. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349(10):931–40.
40. Pascher A, Kohler S, Neuhaus P, Pratschke J. Present status and future perspectives of intestinal transplantation. *Transplant Int* 2008; 21(5):401–14.
41. Pennington C.R. Management of the short bowel syndrome. *SAJCN*; 2003(Vol. 16, No. 2):66–9.
42. Wales PW NAdSNYJ. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome: The Cochrane Collaboration. *The Cochrane Library* 2010; (6).

43. 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.
44. Tavares W, Drucker DJ, Brubaker PL. Enzymatic- and renal-dependent catabolism of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide-2 in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(1):E134-9.
45. 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.
46. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(3):207–20.
47. Vipperla K, O’Keefe SJ. Teduglutide for the treatment of short bowel syndrome. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2011; 5(6):665–78.
48. 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.
49. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(7):602–7.
50. Bakker H, Bozzetti F, Staun M, Leon-Sanz M, Hebuterne X, Pertkiewicz M et al. Home parenteral nutrition in adults: a european multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr* 1999; 18(3):135–40.
51. van Gossum A, Bakker H, Francesco A de, Ladefoged K, Leon-Sanz M, Messing B et al. Home parenteral nutrition in adults: a multicentre survey in Europe in 1993. *Clin Nutr* 1996; 15(2):53–9.
52. Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(6):879–93.
53. Ugur A, Marshdeh BHS, Gottschalck I, Brøbech Mortensen P, Staun M, Bekker Jeppesen P. Home parenteral nutrition in Denmark in the period from 1996 to 2001. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(4):401–7.
54. Jeppesen PB. Spectrum of Short Bowel Syndrome in Adults: Intestinal Insufficiency to Intestinal Failure. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2014; 38(1 Suppl):8S–13S.
55. Schalamon J, Mayr JM, Hollwarth ME. Mortality and economics in short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(6):931–42.
56. Baxter JP, Gillanders L, Angstmann K, Staun M, O’Hanlon C, Smith T et al. Home parenteral nutrition: An international benchmarking exercise. *e-SPEN Journal* 2012; 7(5):e211–e214.
57. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Begleitheft zur Pressekonferenz am 18. November 2009; 2009. [Zugriff am 06.08.2014].
URL:<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung>

Bevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf;jsessionid=48CED582DF0B653707731797023A1086.cae3?__blob=publicationFile.

58. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Mai 2014. 2014. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juni_2014.pdf

59. Orphanet. Prävalenz seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben: Alphabetische Liste der Krankheiten oder Krankheitsgruppen; 2014. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf.

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 3-8 an, 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 3-8: 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	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff 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 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).				
<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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation für Teduglutid (Revestive[®]) beträgt die empfohlene Dosis 0,05 mg Teduglutid pro kg Körpergewicht, die einmal täglich als subkutane Injektion verabreicht werden soll (1) (Tabelle 3-8). 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 Präparats im beschriebenen Behandlungsregime auszugehen ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff 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 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).			
<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 3-10 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 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: 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	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden	365	DDD = 0,05 mg/kg Körpergewicht 1 Durchstechflasche mit 5 mg Teduglutid-Pulver, zum Lösen in 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze; injiziertes Volumen entsprechend Körpergewicht (siehe Tabelle 3-11)	365 x 0,05 mg/kg Körpergewicht 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 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 3-10 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 in einer Fertigspritze abgegeben. Das zu injizierende Volumen und somit die Anzahl an Durchstechflaschen richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Die empfohlene Dosis beträgt 0,05 mg pro kg Körpergewicht pro Tag (1). Tabelle 3-11 gibt die Injektionsmenge pro Körpergewicht an. Das überschüssige Volumen, welches die verschriebene Dosis in ml übersteigt, ist aus der Spritze herauszudrücken und zu verwerfen. Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 100 kg benötigen dementsprechend eine Durchstechflasche pro Tag, Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg zwei Durchstechflaschen pro Tag.

Für die Kostenberechnungen wird ein Verbrauch von einer Durchstechflasche pro Tag und Patient zugrunde gelegt. Daten zum Körpergewicht von Patienten mit Kurzdarmsyndrom liegen für Deutschland nicht vor. Da das Kurzdarmsyndrom die Aufnahme von Nährstoffen signifikant beeinträchtigt, ist davon auszugehen, dass Patienten in der stabilen Phase, ab der Teduglutid zugelassen ist, regelhaft ein Körpergewicht unter 100 kg haben. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Dosis zu halbieren (1).

Tabelle 3-11: Tägliche Dosis Teduglutid: Injektionsvolumen pro Körpergewicht

Körpergewicht	Zu injizierendes Volumen (bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu halbieren)
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

(1)

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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
Teduglutid (Revestive®)	28.233,71	26.622,75
	(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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Packungsgröße von Teduglutid entspricht derjenigen aus der Fach- und Gebrauchsinformation zu Revestive® (1). Der Herstellerabgabepreis (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer, ApU) von Teduglutid beträgt 22.988,00 € pro Packung mit 28 Durchstechflaschen à 5 mg Teduglutid-Pulver. Durch Addition der Großhandelszuschläge (insgesamt 38,50 € für Revestive® laut § 2 Abs. 1 Satz 1 AMPreisV) errechnet sich ein Apothekeneinkaufspreis (AEK) netto von 23.026,50 €. Aus dem AEK netto ergibt sich mit dem variablen Apothekenzuschlag von 3% des ApU (690,80 €) 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 23.725,81 €. Der Apothekenabgabepreis (AVP brutto) inklusive 19% Umsatzsteuer beträgt 28.233,71 € pro Packung.

Nach Abzug von 7% Herstellerrabatt (1.609,16 €) vom ApU und 1,80 € Apothekenrabatt (§ 130 und 130 a SGB V sowie Vereinbarung für den Apothekenrabatt für das Jahr 2014 laut GKV) entstehen für die GKV Kosten in Höhe von 26.622,75 € pro Packung Teduglutid (Tabelle 3-12).

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 3-13 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.

Tabelle 3-13: 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 (Revestive®)	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden	Koloskopie	<ul style="list-style-type: none"> • 1-mal zu Beginn der Behandlung • 2-mal in den ersten beiden Behandlungsjahren • Dann mindestens 1-mal alle 5 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsjahr 1: 2 • Behandlungsjahr 2: 1 • Ab Behandlungsjahr 3: 0,2 - 1
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 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. 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 Neoplasien im Dünndarm und/oder Kolon zu geben. Die durchgeführten klinischen Studien konnten dieses Risiko weder ausschließen noch bestätigen. Einige Fälle von gutartigen Darmpolypen traten während der Studien auf, jedoch war die Häufigkeit verglichen mit den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, nicht erhöht. Laut Fachinformation sollte zu Beginn der Behandlung eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden. Innerhalb der ersten zwei Behandlungsjahre mit Teduglutid wird eine jährliche Nachfolgekoloskopie (oder ein anderes Bildgebungsverfahren) empfohlen. Weitere Koloskopien sollten im Mindestabstand von fünf Jahren erfolgen. Anhand der Patientenmerkmale wie z. B. Alter oder zugrunde liegende Erkrankungen sollte patientenindividuell bewertet werden, ob engmaschigere Kontrollen notwendig sind (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Koloskopie EBM-Ziffern 13421 oder 01741	178,90 - 197,03

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Koloskopie erfolgt entweder nach EBM-Ziffer 01741 (Koloskopischer Komplex gemäß den Krebsfrüherkennungs-Richtlinien) oder 13421 (Zusatzpauschale Koloskopie) und wird mit 197,03 € (1.945 Punkte) bzw. 178,90 € (1.766 Punkte) vergütet (3).

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (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 3-15 sind die Zusatzkosten für die Zielpopulation von 254 - 865 (durchschnittlich 560) erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, dargestellt.

Tabelle 3-15: 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 (Revestive®)	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden	Koloskopie	<p>Behandlungsjahr 1: 357,80 - 394,06</p> <p>Behandlungsjahr 2: 178,90 - 197,03</p> <p>Ab Behandlungsjahr 3: Mind. jeweils 35,78 - 39,41 (durchschnittliche Kosten für eine Koloskopie alle 5 Jahre)</p>	<p>Behandlungsjahr 1: Minimal (254 Patienten): 90.881,20 - 100.091,24 Maximal (865 Patienten): 309.497,00 - 340.861,90 Durchschnitt (560 Patienten): 200.368,00 - 220.673,60</p> <p>Behandlungsjahr 2: Minimal (254 Patienten): 45.440,60 - 50.045,62 Maximal (865 Patienten): 154.748,50 - 170.430,95 Durchschnitt (560 Patienten): 100.184,00 - 110.336,80</p> <p>Ab Behandlungsjahr 3 bei Mindestanzahl Koloskopien: Minimal (254 Patienten): 9.088,12 - 10.010,14 Maximal (865 Patienten): 30.949,70 - 34.089,65 Durchschnitt (560 Patienten): 20.036,80 - 22.069,60</p>
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 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).				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-7 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.

Tabelle 3-16: 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 (Revestive®)	Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einer Phase der intestinalen Adaptation nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden	<p>Behandlungsjahr 1: 346.453,52 - 346.489,78</p> <p>Behandlungsjahr 2: 346.274,62 - 346.292,75</p> <p>Ab Behandlungsjahr 3: 346.131,50 - 346.135,13</p>	<p>Behandlungsjahr 1: Minimal (254 Patienten): 87.999.194,08 - 88.008.404,12 Maximal (865 Patienten): 299.682.294,80 - 299.713.659,70 Durchschnitt (560 Patienten): 299.764.988,80 - 299.796.353,70</p> <p>Behandlungsjahr 2: Minimal (254 Patienten): 87.953.753,48 - 87.958.358,50 Maximal (865 Patienten): 299.527.546,30 - 299.543.228,75 Durchschnitt (560 Patienten): 193.913.787,20 - 193.923.940,00</p> <p>Ab Behandlungsjahr 3: Minimal (254 Patienten): 87.917.401,00 - 87.918.323,02 Maximal (865 Patienten): 299.403.747,50 - 299.406.887,45 Durchschnitt (560 Patienten): 193.833.640,00 - 193.835.672,80</p>

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 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).			

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 der Einsatz von Teduglutid bereits in der aktuellen AWMF-Leitlinie (4) empfohlen wird. Die ohnehin mit einem hohen Koordinationsaufwand verbundene Durchführung der langfristigen HPE von KDS-Patienten (5) wird jedoch durch die Einbringung einer patientenindividuell unterschiedlich schnell ansprechenden Therapie zur Minimierung des HPE-Bedarfs in das Versorgungsgeschehen zusätzlich kompliziert; eine Herausforderung, der sich wahrscheinlich anfangs nur wenige, hochspezialisierte Versorgungseinrichtungen (6) stellen werden.

Das Kurzdarmsyndrom wurde auf Beschluss des G-BA vom 17.09.2009 in die Anlage 2 der Richtlinie über die ambulante Behandlung im Krankenhaus als Nr. 15 aufgenommen und damit als seltene Erkrankung im Katalog gem. § 116b Abs. 3 SGB V eingestuft (7). Nach Angaben aus dem Sondergutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen aus dem Jahr 2012 (8) wurde Stand September 2011 nur zwei Krankenhäusern eine Bestimmung nach § 116b SGB V für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Kurzdarmsyndrom erteilt. Dabei war die § 116b-

Bewilligungsquote für das Kurzdarmsyndrom mit Abstand am niedrigsten (16,7%) und lag weit unter dem Durchschnitt von 49,6% für alle Indikationen. Aus der Anzahl der zugelassenen Krankenhäuser und der Bewilligungsquote lässt sich ableiten, dass lediglich 12 Krankenhäuser bis September 2011 einen entsprechenden Antrag gestellt hatten. Das weitgehende Fehlen von zentral koordinierten, flächendeckenden Versorgungsstrukturen, wie sie beispielsweise in Frankreich seit vielen Jahren bestehen (9), wird in Deutschland erfahrungsgemäß dazu führen, dass Teduglutid zumindest anfangs nicht wenigen KDS-Patienten vorenthalten bleiben wird, die von der Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren würden.

Wie bei allen neuen Wirkprinzipien werden legitime Sicherheitsbedenken dazu führen, dass Teduglutid solange nur sehr selektiv eingesetzt werden wird, bis kontrollierte Langzeitdaten vorliegen (4).

Während die bisher genannten Gründe gegen eine schnelle, quantitative Versorgung der Zielpopulation mit Teduglutid unmittelbar nach der Markteinführung sprechen, werden mittel- bis langfristig andere Faktoren den Einsatz von Teduglutid potenziell limitieren. Bisher blieben die Verfahren der rekonstruktiven Chirurgie und Darmtransplantationen nur sehr wenigen KDS-Patienten vorbehalten. Die Weiterentwicklung dieser Verfahren wird voraussichtlich dazu führen, dass ein größerer Anteil der PE-pflichtigen KDS-Patienten von diesen nicht medikamentösen Therapieansätzen profitieren wird. 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 Zulassungsstudien jeweils für die Teduglutid-Gruppen nur geschätzt werden:

- In der Studie CL0600-004 beendeten 56 (82,4%) von 68 Patienten in den Teduglutid-Gruppen die Behandlungsphase, die Abbruchrate lag bei 17,6% (10).
- In der Studie CL0600-020 beendeten 39 (90,7%) von 43 Patienten in der Teduglutid-Gruppe die Behandlungsphase, die Abbruchrate lag bei 9,3% (11).
- In der Langzeitbeobachtungsstudie CL0600-005 lag die Abbruchrate bei 17,3% (9 von 52 Patienten) (12).
- In der Langzeitbeobachtungsstudie CL0600-021 lag die Abbruchrate bei 18,9% (7 von 37 Patienten) (13).

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 Patienten, die Teduglutid über einen Zeitraum von 30 Monaten erhielten, lag bei 10,8% (4 von 37 Patienten) (13).

In Summe ist mit einem maximalen Versorgungsanteil von 80% in der Zielpopulation zu rechnen.

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist nicht möglich, da dazu keine Daten vorliegen. Da Teduglutid für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom, 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 parenteralen Ernährung 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 80% in der Zielpopulation reduzieren sich die Jahrestherapiekosten zulasten der GKV von 87.917.401,00 € - 299.406.887,45 € (s. Tabelle 3-16) auf 70.333.920,80 € - 239.525.509,96 €. Die tatsächlichen Kosten für die GKV werden noch geringer sein, da bei dieser Betrachtung die zu erwartenden Einspareffekte durch Reduktion der parenteralen Ernährung 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 wurde zur Ermittlung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen herangezogen (3).

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. NPS Pharmaceuticals Inc. Fachinformation Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Mai 2014.
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* 2013; 11(7):815–823.e3.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2014. 2014. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_2._Quartal_2014.pdf
4. Lamprecht G, Pape U, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39(02):e57–e71.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“. Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom; 2009. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm_TrG.pdf.
6. Websky MW, Liermann U, Buchholz BM, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland. *Chirurg* 2013; 85(5):433–9.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bundesministerium für Gesundheit Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach §116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Konkretisierung der Diagnostik und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Kurzdarmsyndrom: 2009BAnz. Nr. 188 (S. 4 182). 2009. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-888/2009-09-17-116b-Kurzdarm_BAnz.pdf
8. 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 06.08.2014]. URL: <http://www.svr-gesundheit.de/index.php?id=378>

9. 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.

10. NPS Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report CL0600-020. A 24-Week Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. 2011.

11. NPS Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report CL0600-004. A Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome. 2013.

12. NPS Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report CL0600-005. Clinical Study Report CL0600-005. A Study of the Safety and Efficacy of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome who Completed Protocol CL0600-004. 2010.

13. NPS Pharmaceuticals Inc. 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 Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Facharztes oder einer qualifizierten medizinischen Fachkraft mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom begonnen werden.

Die Therapie sollte solange nicht begonnen werden, bis begründet davon ausgegangen werden kann, dass keine weitere intestinale Adaptation mehr stattfindet. Vor Beginn der Therapie sollte zunächst eine Optimierung und Stabilisierung der intravenösen Flüssigkeits- und Nahrungs-zufuhr abgestrebt werden.

Der Effekt der Behandlung sollte nach 6 Monaten überprüft werden. Bei der Einschätzung durch den Arzt sollten die individuellen Behandlungsziele und die Patientenbedürfnisse berücksichtigt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn keine Verbesserung der Gesamtsituation des Patienten erreicht wird. Bei den entsprechenden Patienten sollte die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien regelmäßig und engmaschig überprüft werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Teduglutid beträgt einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Tabelle 3-11 gibt das pro kg Körpergewicht zu injizierende Volumen an. Aufgrund der Heterogenität der Kurzdarmsyndrompopulation kann für manche Patienten unter sorgfältiger Beobachtung eine Anpassung, d. h. eine Verminderung, der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden, um die Verträglichkeit der Behandlung zu optimieren. Falls eine Dosis vergessen wird, muss diese so bald wie möglich am selben Tag appliziert werden.

Besondere Patientengruppen

- *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren ist nicht erforderlich.

- *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer leicht ausgeprägten Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) und bei Patienten mit terminalen Nierenerkrankungen 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 Revestive[®] an Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt.

- *Kinder und Jugendliche*

Revestive[®] darf bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (Gefahr einer Flüssigkeitsretention).

Art der Anwendung

Die rekonstituierte Lösung wird durch subkutane Injektion einmal täglich angewendet. 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. Revestive® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die Injektion kann eigenständig angewendet oder durch eine andere Person gegeben werden, z. B. durch einen Arzt, einen medizinische(n) Assistentin/Assistenten oder eine Hauskrankenpflege. Wenn der Patient sich das Arzneimittel selbst injizieren, muss der Arzt oder die Hauskrankenpflege den Patienten in einer geeigneten Injektionstechnik schulen.

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 Gastrointestinaltrakts, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Dickdarmpolypen*

Zu Beginn der Behandlung mit Revestive® sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden. Während der ersten zwei Behandlungsjahre mit Revestive wird eine jährliche Nachfolgekoloskopie (oder ein anderes Bildgebungsverfahren) empfohlen. Weitere Koloskopie-Untersuchungen sollten im Mindestabstand von fünf Jahren wiederholt werden. Anhand der Patientenmerkmale (z. B. Alter, zugrunde liegende Erkrankungen) sollte individuell bewertet werden, ob engmaschigere Kontrollen notwendig sind. Falls ein Darmpolyp entdeckt wird, wird die Befolgung der aktuellen Leitlinien zur Nachsorge bei Darmpolypen empfohlen. Im Falle einer Malignität ist die Behandlung mit Revestive® zu beenden.

- *Neoplasien des gastrointestinalen und hepatobiliären Systems*

In der präklinischen Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden gutartige Tumore im Dünndarm und in den extrahepatischen Gallengängen diagnostiziert. Diese Befunde wurden in klinischen Studien von mehr als 1-jähriger Dauer nicht bestätigt. Wird eine Neoplasie entdeckt, ist diese zu entfernen. Im Falle einer Malignität ist die Behandlung mit Revestive® abzubrechen.

- *Gallenblase und Gallenwege*

Fälle von Gallenblasenentzündung (Cholezystitis), Gallengangsentzündung (Cholangitis) und Gallensteinbildung (Cholelithiasis) sind in klinischen Studien berichtet worden. Beim Auftreten von Symptomen, die einem Krankheitsbild der

Gallenblase oder der Gallenwege zuzuordnen sind, muss die Notwendigkeit der weiteren Behandlung mit Revestive[®] erneut beurteilt werden.

- *Erkrankungen des Pankreas*

Nebenwirkungen, die die Bauchspeicheldrüse betreffen, wie chronische oder akute Pankreatitis, Stenosen des Pankreasgangs, Pankreasinfektionen oder erhöhte Amylase und Lipase im Blut sind in klinischen Studien beobachtet worden. Beim Vorliegen von Nebenwirkungen, welche die Bauchspeicheldrüse betreffen, muss die Notwendigkeit der Behandlung mit Revestive[®] erneut bewertet werden.

- *Überwachung des Dünndarms, der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas*

KDS-Patienten sollten gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien engmaschig überwacht werden. Dies umfasst gewöhnlich eine Prüfung der Funktion des Dünndarms, sowie der Gallenblase, der Gallengänge und des Pankreas auf bestimmte Anzeichen und Symptome. Sollten diese erkennbar sein, so sind zusätzliche Laboruntersuchungen und angemessene bildgebende Verfahren anzuwenden.

- *Darmverschluss*

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

- *Herz-Kreislauf-System*

Aufgrund einer erhöhten Flüssigkeitsabsorption sollten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Hypertonie hinsichtlich einer Flüssigkeitsretention 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 Flüssigkeitsretention durch angemessene und rechtzeitige Bewertung des Bedarfs an parenteraler Ernährung vermieden werden. Diese Bewertung sollte in den ersten Monaten der Behandlung engmaschiger vorgenommen werden. Im Falle einer signifikanten Verschlechterung der kardiovaskulären Erkrankung muss die Notwendigkeit der weiteren Therapie mit Revestive[®] neu bewertet werden.

- *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*

Revestive[®] 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 Revestive[®] ist daher bei dieser Patientengruppe besondere Vorsicht geboten.

- *Lebererkrankungen*

Revestive[®] wurde an Patienten mit schwerwiegenden Lebererkrankungen nicht untersucht. Die Daten aus klinischen Studien an Patienten mit mäßiger Lebererkrankung geben keine Hinweise auf eine Anwendungsbeschränkung bei dieser Patientengruppe.

- *Therapieeinstellung*

Aufgrund des Risikos einer Dehydrierung sollte Revestive[®] mit Vorsicht abgesetzt werden.

- *Sonstige Bestandteile*

Revestive[®] enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Revestive[®] sollte mit Vorsicht bei Personen mit bekannter Tetracyclin-Allergie angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Untersuchungen zur Erfassung von Arzneimittel-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 Absorption der Begleitmedikation.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

- *Schwangerschaft*

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Revestive[®] bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben in Bezug auf Reproduktionstoxizität nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen hingewiesen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Revestive[®] 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 sollte die Anwendung von Revestive[®] 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 geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder 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 3-11). 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 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 heraus zu drücken 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.

Weitere Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, sind in Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Weitere Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben

Anforderung	Hinweis in Fach- und Gebrauchsinformation	
Anforderungen an die Diagnostik	Koloskopie	Abschnitt 4.4 Zu Beginn der Behandlung mit Revestive sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden.
Anforderungen an die Behandlungsdauer	Dauerbehandlung	Abschnitt 4.2 Der Effekt der Behandlung sollte nach 6 Monaten überprüft werden.
Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen	Koloskopie	Abschnitt 4.4 Koloskopie-Untersuchungen mindestens einmal in fünf Jahren

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“ (Seite 105) 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.

Tabelle 3-18 gibt die Zusammenfassung des Risikomanagement-Plans (RMP) gemäß EPAR wieder (2).

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung im Risikomanagement-Plan (RMP)

Sicherheitsbedenken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine und zusätzlich)	Vorgesehene Maßnahmen zur Risikominimierung (nur Routine)
Wichtige identifizierte Risiken		
Nebenwirkungen, die die Galle betreffen, wie Cholezystitis	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des Periodic safety update report (PSUR) • Erfassung der relevanten Enzyme im internationalen Kurzdarmsyndromregister* 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko und entsprechende Maßnahmen in der Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Abschnitt 4.4 Gallenblase und Gallenwege Fälle von Gallenblasenentzündung (Cholezystitis), Gallengangentzündung (Cholangitis) und Gallensteinbildung (Cholelithiasis) sind in klinischen Studien berichtet worden. Beim Auftreten von Symptomen, die einem Krankheitsbild der Gallenblase oder der Gallenwege zuzuordnen sind, muss die Notwendigkeit der weiteren Behandlung mit Revestive erneut beurteilt werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Leber und Gallenerkrankungen: Cholezystitis und Cholestase, häufig</p>
Nebenwirkungen, die die Bauchspeicheldrüse betreffen, wie chronische und akute Pankreatitis, Stenosen im Pankreasgang, Pankreasinfektion und erhöhten Lipase- und Amylase-Blutkonzentrationen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR • Erfassung der relevanten Enzyme im internationalen Kurzdarmsyndromregister* 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko und entsprechende Maßnahmen in der Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Abschnitt 4.4 Erkrankungen des Pankreas Nebenwirkungen, die die Bauchspeicheldrüse betreffen, wie chronische oder akute Pankreatitis, Stenosen des Pankreasgangs, Pankreasinfektionen oder erhöhte Amylase und Lipase im Blut sind in klinischen Studien beobachtet worden. Beim Vorliegen von Nebenwirkungen, welche die Bauchspeicheldrüse betreffen, muss die Notwendigkeit der Behandlung mit Revestive erneut bewertet werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Pankreatitis, häufig</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine und zusätzlich)	Vorgesehene Maßnahmen zur Risikominimierung (nur Routine)
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen, die mit Hypervolämie assoziiert sind	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR • Erfassung und Bewertung der relevanten Nebenwirkungen im internationalen Kurzdarmsyndromregister* 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko und entsprechende Maßnahmen in der Fachinformation, Abschnitt 4.4</p> <p>Abschnitt 4.4 Herz-Kreislaufsystem Aufgrund einer erhöhten Flüssigkeitsabsorption sollten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Hypertonie hinsichtlich einer Flüssigkeitsretention 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 Flüssigkeitsretention durch angemessene und rechtzeitige Bewertung des Bedarfs an parenteraler Ernährung vermieden werden. Diese Bewertung sollte in den ersten Monaten der Behandlung engmaschiger vorgenommen werden. Im Falle einer signifikanten Verschlechterung der kardiovaskulären Erkrankung muss die Notwendigkeit der weiteren Therapie mit Revestive neu bewertet werden.</p>
Gastrointestinale Stenosen und Darmverschluss	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR • Erfassung der Fälle von gastrointestinalen Stenosen und Darmverschlüssen im internationalen Kurzdarmsyndromregister* 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko und entsprechende Maßnahmen in der Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Abschnitt 4.4 Darmverschluss In klinischen Studien sind Fälle von Darmverschluss berichtet worden. Im Falle von rezidiv auftretendem Darmverschluss muss die Notwendigkeit einer weiteren Revestive-Behandlung erneut beurteilt werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Darmverschluss, häufig</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine und zusätzlich)	Vorgesehene Maßnahmen zur Risikominimierung (nur Routine)
Gastrointestinale Stoma-Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation, Abschnitt 4.8 Abschnitt 4.8 Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Gastrointestinale Stoma-Komplikationen, sehr häufig
Bereits bestehende mäßige oder schwere Nierenfunktionsstörung oder terminale Niereninsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf notwendige Dosisanpassungen in der Fachinformation, Abschnitt 4.2 Abschnitt 4.2 Patienten mit Nierenfunktionsstörung Bei Patienten mit einer leicht ausgeprägten Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und bei Patienten mit terminalen Nierenerkrankungen sollte die tägliche Dosis um 50% reduziert werden.

Sicherheitsbedenken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine und zusätzlich)	Vorgesehene Maßnahmen zur Risikominimierung (nur Routine)
Wachstum von bereits vorhandenen Polypen im Dickdarms	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Verpflichtende beschleunigte Berichterstattung unabhängig von der Schwere des Befunds • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR • Erfassung der Koloskopieergebnisse im internationalen Kurzdarmsyndromregister* 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf die Kontraindikationen, das Risiko aufgrund des Wirkmechanismus und entsprechend Maßnahmen in der Fachinformation, Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1</p> <p>Abschnitt 4.3 Aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität). Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.</p> <p>Abschnitt 4.4 Dickdarmpolypen Zu Beginn der Behandlung mit Revestive sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden. Weitere Koloskopie-Untersuchungen sollten im Mindestabstand von fünf Jahren 3 mal wiederholt werden. Anhand der speziellen Eigenschaften des Patienten (z. B. Alter, zugrunde liegende Erkrankungen) sollte individuell bewertet werden, ob engmaschigere Kontrollen notwendig sind. Falls ein Darmpolyp entdeckt wird, wird die Befolgung der aktuellen Leitlinien zur Nachsorge bei Darmpolypen empfohlen. Im Falle einer Malignität ist die Behandlung mit Revestive zu beenden.</p> <p>Abschnitt 5.1 Zusätzlich zum Bedarf einer Koloskopie inklusive einer Entfernung von Polypen zum Beginn der Behandlung sollte für jeden Patienten die Notwendigkeit für engmaschigere Kontrollen abgeschätzt werden, basierend auf den speziellen Eigenschaften der Patienten (z. B. Alter und zugrunde liegende Krankheit, vorheriges Auftreten von Polypen etc.).</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine und zusätzlich)	Vorgesehene Maßnahmen zur Risikominimierung (nur Routine)
<p>Gutartige Tumoren des Magen-Darm-Trakts einschließlich des hepatobiliären Systems</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Verpflichtende beschleunigte Berichterstattung unabhängig von der Schwere des Befunds • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR • Internationales Kurzdarmsyndromregister* (Berichterstattung zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen - Neoplasmen des Dünndarms) 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf die Kontraindikationen, das Risiko aufgrund des Wirkmechanismus und entsprechend Maßnahmen in der Fachinformation, Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1</p> <p>Abschnitt 4.3 Aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität). Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.</p> <p>Abschnitt 4.4 Neoplasien des gastrointestinalen und hepatobiliären Systems In der präklinischen Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden gutartige Tumore im Dünndarm und in den extrahepatischen Gallengängen diagnostiziert. Diese Befunde wurden in klinischen Studien von mehr als 1-jähriger Dauer nicht bestätigt. Wird eine Neoplasie entdeckt, ist diese zu entfernen. Im Falle einer Malignität ist die Behandlung mit Revestive abubrechen.</p> <p>Abschnitt 5.1 Basierend auf den Bedenken welche sich aus den präklinischen Studien ergaben und dem angenommenen Wirkungsmechanismus mit trophischen Effekten auf die Darmschleimhaut scheint es ein Risiko für die Förderung von Neoplasien im Dünndarm und/oder Colon zu geben. Die durchgeführten klinischen Studien konnten dieses Risiko weder ausschließen noch bestätigen. Zusätzlich zum Bedarf einer Koloskopie inklusive einer Entfernung von Polypen zum Beginn der Behandlung sollte für jeden Patienten die Notwendigkeit für engmaschigere Kontrollen abgeschätzt werden,</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine und zusätzlich)	Vorgesehene Maßnahmen zur Risikominimierung (nur Routine)
		basierend auf den speziellen Eigenschaften der Patienten (z. B. Alter und zugrunde liegende Krankheit, vorheriges Auftreten von Polypen etc.).
Tumor-fördernde Eigenschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Verpflichtende beschleunigte Berichterstattung unabhängig von der Schwere des Befunds • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR • Internationales Kurzdarmsyndromregister* (Berichterstattung zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen – gutartige und bösartige Neoplasmen) 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf die Kontraindikationen, das Risiko aufgrund des Wirkmechanismus und entsprechend Maßnahmen in der Fachinformation, Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1</p> <p>Abschnitt 4.3 Aktive oder vermutete Krebserkrankung (Malignität). Patienten mit einer Vorgeschichte einer malignen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, einschließlich des hepatobiliären Systems, in den vergangenen fünf Jahren.</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Begleiterkrankungen Revestive wurde an Patienten mit schwerwiegenden, klinisch instabilen Begleiterkrankungen (z. B. kardiovaskulär, respiratorisch, renal, infektiös, endokrin, hepatisch oder ZNS-Erkrankungen) und an Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte der letzten 5 Jahre nicht untersucht. Bei Verschreibung von Revestive ist daher bei dieser Patientengruppe besondere Vorsicht geboten.</p> <p>Abschnitt 5.1 Basierend auf den Bedenken welche sich aus den präklinischen Studien ergaben (siehe Abschnitt 5.3) und dem angenommenen Wirkungsmechanismus mit trophischen Effekten auf die Darmschleimhaut scheint es ein Risiko für die Förderung von Neoplasien im Dünndarm und/oder Colon zu geben. Die durchgeführten klinischen Studien konnten dieses Risiko weder ausschließen noch bestätigen.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgesehene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routine und zusätzlich)	Vorgesehene Maßnahmen zur Risikominimierung (nur Routine)
		Zusätzlich zum Bedarf einer Koloskopie inklusive einer Entfernung von Polypen zum Beginn der Behandlung sollte für jeden Patienten die Notwendigkeit für engmaschigere Kontrollen abgeschätzt werden, basierend auf den speziellen Eigenschaften der Patienten (z. B. Alter und zugrunde liegende Krankheit, vorheriges Auftreten von Polypen etc.).
Auftreten von Anti-Teduglutid-Antikörpern, Kreuzreaktivität mit GLP-2 und Auftreten von Anti-ECP-Antikörpern (und damit assoziierte klinische Immunogenitätsreaktionen)	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation, Abschnitt 4.8</p> <p>Abschnitt 4.8</p> <p>Entsprechend den potentiell immunologischen Eigenschaften von Arzneimitteln, die Peptide enthalten, kann die Anwendung von Revestive möglicherweise zur Entwicklung von Antikörpern führen. In klinischen Phase-3-Studien an Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die Revestive bis zu ein Jahr lang erhielten, haben 30% der Patienten anti-Teduglutid-Antikörper und 40% Antikörper gegen <i>Escherichia coli</i> Protein entwickelt (Rückstände aus dem Herstellungsprozess). Die Antikörperbildung führte nicht zu klinisch relevanten Auswirkungen, reduzierter Wirksamkeit oder veränderter Pharmakokinetik von Revestive.</p>
Angst	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation, Abschnitt 4.8</p> <p>Abschnitt 4.8</p> <p>Psychiatrische Erkrankungen: Angstzustände, häufig</p>

Wichtige potentielle Risiken		
Nebenwirkungen, die mit einer erhöhten Absorption von oralen Begleitmedikationen assoziiert sind	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR • NIS (Begleitmedikationen - Berichterstattung zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen) 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko aufgrund des Wirkmechanismus und entsprechende Maßnahmen in der Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.5</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Begleiterkrankungen Revestive wurde an Patienten mit schwerwiegenden, klinisch instabilen Begleiterkrankungen (z. B. kardiovaskulär, respiratorisch, renal, infektiös, endokrin, hepatisch oder ZNS-Erkrankungen) und an Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vorgeschichte der letzten 5 Jahre nicht untersucht. Bei Verschreibung von Revestive ist daher bei dieser Patientengruppe besondere Vorsicht geboten.</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Es wurden keine Untersuchungen zur Erfassung von Arzneimittel-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 Absorption der Begleitmedikation.</p>

Erhöhtes C-reaktives Protein	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Gesonderte Darstellung der jeweiligen Fallberichte in einem speziellen Abschnitt des PSUR • Erfassung und Bewertung der relevanten Nebenwirkungen im internationalen Kurzdarmsyndromregister* 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation, Abschnitt 4.8</p> <p>Abschnitt 4.8</p> <p>Ein moderaterer Anstieg des C-reaktiven Proteins von ungefähr 25 mg/l wurde innerhalb der ersten sieben Tage der Behandlung mit Revestive beobachtet. Dieser nahm kontinuierlich während der weiteren täglichen Injektionen ab. Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Revestive wiesen die Patienten einen leichten Anstieg des C-reaktiven Proteins von durchschnittlich ca. 1,5 mg/l auf. Diese Veränderungen waren weder mit Änderungen anderer Laborwerte noch mit irgendwelchen beobachteten klinischen Symptomen assoziiert.</p>
Lokale Hautreaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf das Risiko in der Fachinformation, Abschnitte 4.8 und 5.3</p> <p>Abschnitt 4.8</p> <p>Reaktionen an der Applikationsstelle traten bei 21% der mit Teduglutid behandelten Patienten auf. Die Reaktionen wiesen eine Dosis-Abhängigkeit auf und kamen mit derselben Häufigkeit bei Patienten vor, die mit der empfohlenen Dosis von 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid oder mit Placebo behandelt wurden (Reaktionen an der Applikationsstelle wurden bei 12% der mit Placebo, bei 12% der mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid und bei 41% der mit 0,10 mg/kg/Tag Teduglutid behandelten Patienten beobachtet). Die Reaktionen schlossen Erytheme, Hämatome und Schmerzen an der Applikationsstelle ein.</p> <p>Abschnitt 5.3</p> <p>Reaktionen an der Applikationsstelle In präklinischen Studien wurden schwere granulomatöse Entzündungen an der Injektionsstelle beobachtet.</p>

<p>Potenzial für Off-Label-Anwendung bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf die Zulassung und Anforderung an die medizinische Erfahrung des behandelnden Arztes in der Fachinformation, Abschnitte 4.1 und 4.2</p> <p>Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete Revestive ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Facharztes oder einer qualifizierten medizinischen Fachkraft mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS) begonnen werden.</p>
---	--	--

Medikationsfehler	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf Anwendungshinweise sowie die Anforderung an die medizinische Erfahrung des behandelnden Arztes in der Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 6.6, und durch Verweis auf die Anwendungshinweise der Packungsbeilage</p> <p>Der Markenname "Revestive" gilt als einzigartig mit einem sehr geringen Potenzial für Fehler aufgrund von Verwechslungen beim Lesen oder der Marke sowie Verwechslungen in Bezug auf die Darreichungsform, die Art der Verabreichung, die Stärke oder die Voraussetzungen für die Ausgabe und Anwendung.</p> <p>Abschnitt 4.2</p> <p>Erwachsene</p> <p>Die empfohlene Dosis Teduglutid beträgt einmal täglich 0,05 mg/kg Körpergewicht. Die Tabelle im Abschnitt 6.6 gibt das pro kg Körpergewicht zu injizierende Volumen an. Aufgrund der Heterogenität der KDS-Population kann für manche Patienten unter sorgfältiger Beobachtung eine Anpassung, d. h. eine Verminderung, der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden, um die Verträglichkeit der Behandlung zu optimieren. Falls eine Dosis vergessen wird, muss diese so bald wie möglich am selben Tag appliziert werden.</p> <p>Abschnitt 6.6</p> <p>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</p>
-------------------	--	--

Wichtige fehlende Informationen		
Mangelnde Erfahrung zur Anwendung von Teduglutid bei Patienten mit schweren, klinisch instabilen Begleiterkrankungen z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Nierenerkrankungen-, Infektionserkrankungen, endokrine Erkrankungen, Lebererkrankungen oder Erkrankungen des ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf die fehlende Erfahrung in der Anwendung von Teduglutid bei speziellen Patientenpopulationen in der Fachinformation, Abschnitt 4.4</p> <p>Abschnitt 4.4 Begleittherapien 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.</p>
Mangelnde Erfahrung zur Anwendung von Teduglutid in der pädiatrischen Population	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Pädiatrisches Prüfkonzept 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf die fehlende Erfahrung und potentielle Risiken in der Anwendung von Teduglutid bei Kindern in der Fachinformation, Abschnitt 4.2</p> <p>Abschnitt 4.2 <i>Kinder und Jugendliche</i> Revestive darf bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen.</p>
Begrenzte längerfristige Sicherheitsdaten von mehr als einem Jahr der Exposition	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Zusätzliche Sicherheitsdaten aus dem internationalen Kurzdarmsyndromregister* 	<p>Keine Aktivitäten zur Risikominimierung sind zu diesem Zeitpunkt vorgeschlagen.</p> <p>Zusätzliche Sicherheitsdaten werden nach Abschluss und Auswertung des NIS verfügbar sein.</p>

Fehlende Daten bei Patienten mit bereits bestehenden schweren Leberfunktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweis auf die fehlende Erfahrung in der Anwendung von Teduglutid bei Patienten mit bereits bestehenden schweren Leberfunktionsstörungen in der Fachinformation, Abschnitt 4.2 Abschnitt 4.2 Patienten mit eingeschränkter 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 Revestive an Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen wurden nicht durchgeführt
---	--	---

*Siehe Tabelle 3-19 für Informationen zum internationalen Kurzdarmsyndromregister

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

Tabelle 3-19: Zusätzlich vom CHMP geforderte Pharmakovigilanzmaßnahmen

Beschreibung	Termin
International Short Bowel Syndrome Registry (Internationales Kurzdarmsyndromregister) Nicht-interventionelle Studie (NIS) zur Erhebung weiterer Daten zur sicheren Anwendung und zur weiteren Aufklärung der möglichen und bekannten Risiken, wie im RMP beschrieben, und basierend auf einem vom CHMP genehmigten Protokoll.	Der erste Patient in den USA wurde am 23. Juni 2014 in das Register aufgenommen. Für Deutschland ist der Start des Registers in Q1 2015 vorgesehen.
Interimdaten für die NIS sollten alle 2 Jahre abgegeben werden.	Vier Interimberichte werden innerhalb von 6 Monaten nach dem Datalockpoint abgegeben (d. h. Q3 2015, Q3 2017, Q3 2019, und Q3 2021).
Abschlussbericht der Studie	Q3 2022

(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 Revestive[®],
- dem EPAR für Revestive[®] und
- dem Risk-Management-Plan gemäß EPAR.

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. NPS Pharmaceuticals Inc. Fachinformation Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Mai 2014.

2. European Medicines Agency. Assessment report Revestive. Procedure No.: EMEA/H/C/002345 2012. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002345/WC500132928.pdf