

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Teduglutid (Revestive[®])

Shire Deutschland GmbH

Modul 4B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	12
4.2.1 Fragestellung.....	12
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	13
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	13
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	14
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	14
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	15
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	16
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	16
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	17
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	17
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	18
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	18
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	19
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	20
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	21
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	23
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	23
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	23
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	24
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	26
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	28
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	30
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	31
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	31
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	34
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	35
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	35
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	35

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	35
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	36
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	36
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	36
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	39
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	39
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	39
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	40
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	41
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	41
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	42
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	42
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	42
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	43
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	43
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	43
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	44
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	44
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	44
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	44
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	44
4.4.2.1	Hintergrund/Fragestellung	45
4.4.2.2	Charakteristika der Zulassungsstudie TED-C13-003	48
4.4.2.2.1	Studienendpunkte	58
4.4.2.2.1.1	Wirksamkeitsendpunkte	59
	Primärer Wirksamkeitsendpunkt	59
	Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder).....	59
	Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte	60
	Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder).....	60
	Patienten mit einer um mindestens einen, zwei oder drei Tag(e) pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende	60
	Patienten mit vollständig abgesetzter PE	60
4.4.2.2.1.2	Sicherheitsendpunkte	61
4.4.2.2.1.3	Operationalisierung der Studienendpunkte	62
4.4.2.2.1.4	Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	66
4.4.2.3	Ergebnisse der Zulassungsstudie TED-C13-003	67
4.4.2.3.1	Statistische Analysen	67
4.4.2.3.2	Analyse von Subgruppeneffekten	68
4.4.2.3.3	Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen	68
4.4.2.3.4	Ergebnisse der Sicherheitsanalysen	77
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	83

4.4.3.1	Vorbemerkung	83
4.4.3.2	Mortalität	83
4.4.3.3	Morbidität	83
4.4.3.4	Lebensqualität	84
4.4.3.5	Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse)	84
4.4.3.6	Ergebnissicherheit.....	84
4.4.3.7	Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und Ausmaß des Zusatznutzens	85
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	85
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	85
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	86
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	94
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	94
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	95
4.7	Referenzliste.....	95
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		101
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		103
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		104
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		105
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		106
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		144

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	24
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	24
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	33
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	36
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	37
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	37
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	38
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	38
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	40
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	41
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	41
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	43
Tabelle 4-22: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47

Tabelle 4-23: Studienpool – Nicht randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie TED-C13-003.....	49
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen in TED-C13-003	52
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation zu Beginn von TED-C13-003 (ITT- und Safety-Population).....	54
Tabelle 4-27: <i>A priori</i> definierte Subgruppen in TED-C13-003.....	57
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie TED-C13-003	57
Tabelle 4-29: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in TED-C13-003.....	58
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Endpunkte der Studie TED-C13-003.....	63
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für die relevanten Endpunkte der nicht randomisierten vergleichenden Studie TED-C13-003	67
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Zusammenfassung	69
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Analyse binärer Endpunkte (0,05 mg TED).....	71
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Analyse kontinuierlicher Endpunkte (0,05 mg TED)	73
Tabelle 4-35: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in TED-C13-003 (Safety-Population).....	77
Tabelle 4-36: UE bei $\geq 5\%$ der Patienten in einer Behandlungsgruppe nach Systemorganklasse und Preferred Term in TED-C13-003 (Safety-Population).....	79
Tabelle 4-37: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term in TED-C13-003 (Safety-Population)	82
Tabelle 4-38: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	85
Tabelle 4-39: Nebenwirkungsprofil bei erwachsenen Patienten mit KDS	90
Tabelle 4-40: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Resultate der Studie TED-C13-003.....	93
Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TED-C13-003	107
Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TED-C13-003.....	145

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	34
Abbildung 3: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT, TED-C13-003	143

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
§	Paragraf
%	Prozent
Abs.	Absatz
ARR	Absolute Risikoreduktion
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area Under Curve, Fläche unter der Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CL/F	Apparent total clearance; Scheinbare Clearance
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
C _{min}	minimale Plasmakonzentration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
cm	Zentimeter
eCRF	Electronic Case Report Form; elektronische Form eines Prüfbogens
CSR	Clinical Study Report; klinischer Studienbericht
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA/EMEA	European Medicines Agency
EN	Enteral Nutrition; Enterale Ernährung
EudraCT	European Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLP-2	Glucagon-like Peptide-2
h	Stunde

Halbs.	Halbsatz
HPN	Home Parenteral Nutrition; Heimparenterale Ernährung
ICH	International Council for Harmonisation
IEC	Independent Ethics Committee
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
i.V.m.	In Verbindung mit
K _a	Absorptionskonstante
Kap.	Kapitel
kcal	Kilokalorien
KDS	Kurzdarmsyndrom
kg	Kilogramm
L	Liter
LOCF	Last Observation Carried Forward
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum
mL	Milliliter
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten
n.b.	nicht berechenbar
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
ng	Nanogramm
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PE	Parenterale Ernährung
PIP	Paediatric Investigation Plan; Pädiatrischer Entwicklungsplan
PK	Pharmakokinetik

PP	Per Protocol
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class; Systemorganklasse
ss	Steady State; Gleichgewichtszustand
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
StT	Standardtherapie
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
$T_{1/2}$	Terminale Halbwertszeit
T_{max}	Zeit bis zum Erreichen des Maximums
Tab.	Table; Tabelle
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal; Normaler oberer Grenzwert
V	Volumen
V_c/F	Apparent central compartment volume of distribution; Scheinbares zentrales Verteilungsvolumen
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Die Fragestellung im vorliegenden Dossier lautet: Besteht ein Zusatznutzen von Teduglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren mit Kurzdarmsyndrom (KDS), die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden?

Datenquellen

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen. Als relevante Studien wurde der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier die pivotale Zulassungsstudie TED-C13-003 übermittelt. Die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte maßgeblich auf Grundlage der wie geplant abgeschlossenen prospektiven, offenen, nicht-randomisierten, multizentrischen, multinationalen, pivotalen klinischen Studie der Phase III mit vier Kohorten (Behandlungsgruppen) zu Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit. Demnach

finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudie wurden zusätzlich die Anhänge 4-E und 4-F ausgefüllt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Entfällt

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Entfällt

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf der pivotalen, prospektiven, nichtrandomisierten, multizentrischen, multinationalen Phase-III-Studie TED-C13-003 zu Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit, deren Ergebnisse durch den hohen Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer auf die deutsche Population übertragbar sind.

Auch wenn auf Studien- und Endpunktebene aufgrund des Studiendesigns keine finale Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorgenommen werden kann, wird aufgrund der mit der European Medicines Agency (EMA) abgesprochenen Extrapolation zu einer randomisierten Phase-III-Studie mit Erwachsenen mit KDS mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene von einer hinreichend hohen Ergebnissicherheit für die vorliegende Studie ausgegangen.

Teduglutid zeigte in der RCT-analogen Intention-to-treat (ITT) Analyse der pivotalen Zulassungsstudie TED-C13-003 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten, positiven Effekt auf den patientenrelevanten, primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“. Patientinnen und Patienten erfuhren somit eine „spürbare Linderung der Erkrankung“ unter Teduglutid, was als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfahrensordnung (VerfO) G-BA gewertet wird.

Für die Konkretisierung des primären Responsekriteriums, das heißt (d. h.) „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“, wurde bezogen auf die vollständige ITT-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Teduglutid-Gruppe beobachtet, was wiederum als „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ angesehen und als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA gewertet wird.

Das ultimative Ziel der Behandlung von stabil infusionspflichtigen Patienten mit KDS, das vollständige Absetzen der parenteralen Ernährung (PE), wurde von drei Patienten in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe erreicht, aber von keinem Patienten in der Standardtherapie-Gruppe. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das therapeutische Potenzial von Teduglutid 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag noch höher zu bewerten ist, als es der

von der EMA im Rahmen des EPAR beschriebene primäre Endpunkt der Studie TED-C13-003 nahelegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für pädiatrische Patienten mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“ und „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen wurden. Es wurde damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA erreicht, insbesondere eine „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Teduglutid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1). 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). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt (2). In Modul 4 seien nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Dossievorlage auszufüllen.

Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudie wurden zusätzlich die Anhänge 4-E und 4-F ausgefüllt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in 0):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf

solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer

verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in 0.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

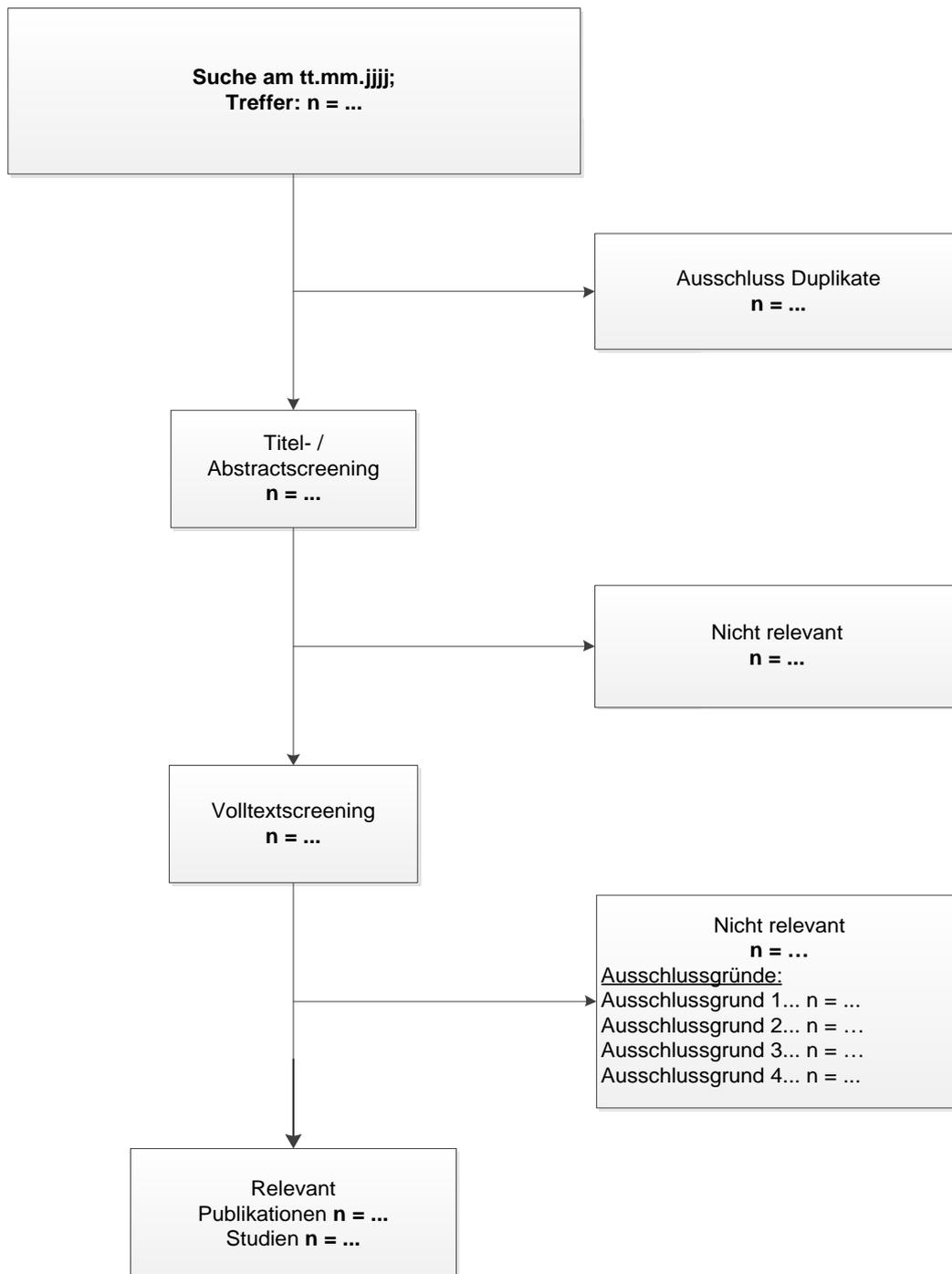


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die

Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (N=354) <Gruppe 2> (N=347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
- Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Hintergrund/Fragestellung

Revestive (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 (3). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist daher lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Für Erwachsene wurden in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, multinationalen, doppelblinden Parallelgruppen-Studien der Phase III die Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid nachgewiesen. Darauf basiert die Zulassung der EMA vom 30.08.2012 (EMA/H/C/002345) (4). Der G-BA beschloss am 19.02.2015 gemäß 5. Kapitel § 12 Abs. 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO), dass Teduglutid zur Therapie Erwachsener mit Kurzdarmsyndrom (KDS), die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, einen geringen Zusatznutzen habe (5). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es in Deutschland keine zugelassene medikamentöse Therapie für das pädiatrische KDS.

Die Zulassung für die pädiatrische Verwendung von Teduglutid wurde am 29.06.2016 erteilt (6). Damit ist für das neue Anwendungsgebiet von Teduglutid im Sinne des § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Nummer 2 und Absatz 2 Satz 1 Verfo, für den nach § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Satz 1 Nummer 2 Verfo vier Wochen nach Zulassung ein Dossier einzureichen.

Grundlage für die pädiatrische Zulassung von Teduglutid war die Umsetzung mehrerer Studien, die von der EMA im Pädiatrischen Entwicklungsplan (“Paediatric Investigation Plan”, PIP) vorgegebenen wurden, insbesondere die pivotale Studie TED-C13-003 (7).

Die Zulassungsstudie TED-C13-003 wurde in Absprache mit der EMA als Pharmakokinetik-, Pharmakodynamik- und Sicherheitsstudie zur Erhebung der Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit KDS konzipiert. Dieses Vorgehen auf Basis der EMA-Leitlinie ICH E11 (8) zur Umsetzung pädiatrischer klinischer Studien ist State-of-the-Art, wenn bei Verwendung eines Präparats bei pädiatrischen Patienten in derselben, schon zugelassenen Indikation wie bei Erwachsenen eine Extrapolationsstrategie angewendet werden kann. Voraussetzung dafür ist der Nachweis, dass erwachsene und pädiatrische Patienten vergleichbar sind in Bezug auf (1.) Krankheitscharakteristika und Krankheitsverlauf, (2.) präklinische Pharmakologie und Toxikologie, (3.) Wirksamkeitsergebnisse und (4.) Sicherheitsergebnisse. Für Teduglutid konnte dieser Nachweis erbracht werden. Damit ist es möglich, von Ergebnissen für Erwachsene aus randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Studien mit Evidenzlevel I b auf Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten mit KDS zu extrapolieren (8–12). Details zum PIP und der Extrapolationsstrategie werden im Abschnitt 4.5.2 beschrieben.

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Teduglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 – 17 Jahren mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden. Gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des G-BA ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen. Demnach sind eine systematische Recherche in Studienregistern und eine bibliografische Literaturrecherche nicht erforderlich. Als relevante Studie wurde der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier eine Studie, TED-C13-003, übermittelt (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TED-C13-003	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Teduglutid 0,0125 mg/kg Körpergewicht/Tag Teduglutid 0,025 mg/kg Körpergewicht/Tag Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag Standardtherapie

Stand der Information: 01.07.2016

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Teduglutid basiert auf der zulassungsrelevanten, pivotalen Phase-III-Studie TED-C13-003 “A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support“ (13) (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Studienpool – Nicht randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
TED-C13-003	ja	ja	nein	ja (Clinical Study Report TED- C13-003) (13)	ja (EudraCT 2013- 004588-30, ClinicalTrials.gov NCT01952080)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Quelle: CSR TED-C13-003 (13)

Im Folgenden wird zunächst die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe beschrieben (Abschnitt 4.4.2.2). Anschließend wird anhand der Studienergebnissen aufgezeigt, welche Effekte Teduglutid auf KDS-spezifische, patientenrelevante Nutzen- und Schadenaspekte hat (Abschnitt 4.4.2.3). Im abschließenden Abschnitt 4.4.3 wird

das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Teduglutid von den Aussagen aus den vorangehenden Kapiteln unter besonderer Berücksichtigung ihrer Relevanz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

4.4.2.2 Charakteristika der Zulassungsstudie TED-C13-003

TED-C13-003 ist eine wie geplant abgeschlossene prospektive, offene, nicht randomisierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase III mit vier Kohorten (Behandlungsgruppen) zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit (Tabelle 4-24). Für die Durchführung von Studien für Arzneimittel zur Behandlung des KDS gab es keine Leitlinien, die für das Design der Zulassungsstudien hätten herangezogen werden können. Daher wurden alle wesentlichen Designparameter wie Studiendauer und Studienendpunkte des pädiatrischen Studienprogramms in enger Abstimmung mit der EMA definiert (7).

TED-C13-003 erfüllt die von der EMA geforderten Bedingungen, die im Rahmen des PIP (7, 14) vereinbart wurden. Gemäß 4. Kapitel, 2. Titel, § 7, VerfO G-BA, liegt mit dieser Studie Evidenz der Stufe II b vor (2).

In Tabelle 4-24 sind die wichtigsten Charakteristika der Zulassungsstudie für die Therapie pädiatrischer Patienten zusammengestellt. Die Interventionen, Studienpopulation, Subgruppen und das Verzerrungspotenzial sind in den Tabellen 4-25, 4-26, 4-27 und 4-28 näher beschrieben. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind im Anhang 4-E hinterlegt.

In TED-C13-003 wurden in 17 Studienzentren aus zwei Ländern 42 pädiatrische Patienten mit einem diagnostizierten KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befanden, eingeschlossen (Tabelle 4-24).

Die Patienten oder deren Angehörige entschieden nach einer zweiwöchigen Vorbeobachtungsphase, ob sie der Behandlungsgruppe mit der Standardtherapie parenterale Ernährung (PE) oder einer der Behandlungsgruppen, die zusätzlich zu PE eine aktive Behandlung mit Teduglutid erhielten, zugeteilt werden wollten. Die Dosierung von Teduglutid (konsekutiv 0,0125 oder 0,025 oder 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag) richtete sich nach dem Zeitpunkt des Studieneintritts. Im Studienverlauf wurden wie bei den Erwachsenen-Studien patientenrelevante Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte erhoben (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie TED-C13-003

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante weitere Wirksamkeitsendpunkte Sicherheitsendpunkte
TED-C13-003	Prospektive, offene, nicht randomisierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase III mit 4 Kohorten (Behandlungsgruppen).	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	Behandlungsgruppe mit Standardtherapie PE (N = 5) Behandlungsgruppe mit aktiver Behandlung mit Teduglutid 0,0125 mg/kg Körpergewicht/Tag (N = 8) Behandlungsgruppe mit aktiver Behandlung mit Teduglutid 0,025 mg/kg Körpergewicht/Tag (N = 14) Behandlungsgruppe mit aktiver Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag (N = 15)	Vorbeobachtungsphase Vor dem Screening Unterzeichnen der Einverständnis-erklärung Screening (≥ -14 Tage; Visite V1) Zuordnung einer 8-stelligen Identifikationsnummer Behandlungsphase 12 Wochen (Visiten V2-V14)	Die Studie wurde in 17 Studienzentren in 2 Ländern durchgeführt. (Anzahl Zentren je Land) USA (16), Vereinigtes Königreich (1)	Primärer Wirksamkeitsendpunkt Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder) Patientenrelevante weitere Wirksamkeitsendpunkte Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder) Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende Patienten mit einer um mindestens zwei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende Patienten mit einer um

	<p>mindestens drei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende</p> <p>Patienten mit vollständig abgesetzter PE</p> <p>Absolute Änderung des täglichen Zeitbedarfs [h] für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende</p> <p>Prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende</p> <p>Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende</p> <p>Sicherheitsparameter</p> <p>Gesamtmortalität</p> <p>Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse</p> <p>Therapieabhängige UE</p> <p>Schwerwiegende UE</p> <p>Schwerwiegende therapieabhängige UE</p> <p>(Schwerwiegende) UE, die zum Studienabbruch führten</p> <p>UE von speziellem</p>
--	---

	<p>Interesse</p> <p>UE wurden als therapieabhängig erachtet, wenn eine Korrelation zur Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte.</p>
--	--

Quelle: CSR TED-C13-003: 8 Study Objectives, 9 Investigational Plan, Tab. 14.1.1.1 (13)

Tabelle 4-25 charakterisiert die Interventionen mit der Standardtherapie PE und der aktiven Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag. Nach einer mindestens 14-tägigen Vorbeobachtungsphase konnten stabile Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die 12-wöchige Behandlungsphase aufgenommen werden. Die Einnahme einer Begleitmedikation, die schon vor Einschluss oder mit Einschluss in die Studie verabreicht wurde, war erlaubt, nicht jedoch der Beginn einer neuen Begleitmedikation während der Behandlungsphase - es sei denn, sie war medizinisch notwendig. Ein Patient wurde als adhären angesehen, wenn ihm mindestens 80% der geplanten Dosen verabreicht wurden.

Die im Rahmen von TED-C13-003 erlaubten und verabreichten Begleitmedikationen sind in Deutschland zugelassen und leitlinienkonform (15).

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen in TED-C13-003

Standardtherapie-Gruppe	Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Standardtherapie PE	Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag	<p>Vorbeobachtungsphase (Visite V1)</p> <p>Die Vorbeobachtungsphase umfasste vor dem Therapiestart ein mindestens 14-tägiges Screening (Visite V1). Es wurden die Einschlusskriterien überprüft, demographische Basisdaten und die Patientenhistorie (einschließlich KDS) erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Zudem wurde die PE evaluiert und ggf. angepasst und UE dokumentiert. Details zu den Prozeduren finden sich im CSR in Tabelle 9-2, Seite 49-51.</p> <p>Stabile Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden und in die Behandlungsgruppe mit der Standardtherapie oder mit der niedrigsten Teduglutid-Konzentration aufgenommen werden.</p> <p>Vor dem Screening war eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen.</p> <p>Behandlungsphase (12 Wochen, Visiten V2-V14)</p> <p>Die Patienten wurden ab Visite V2 konsekutiv in die Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,0125 mg/kg Körpergewicht/Tag, gefolgt von Teduglutid 0,025 mg/kg Körpergewicht/Tag und Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag oder alternativ in die Standardtherapie-Gruppe aufgenommen. PE wurde bei Bedarf angepasst und UE dokumentiert.</p> <p>Behandlungsgruppen mit aktiver Behandlung mit Teduglutid 0,0125 oder 0,025 oder 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag</p> <p>Die erste subkutane Injektion wurde unter Aufsicht des Prüfarztes oder eines Beauftragten vorgenommen und der Patient danach mindestens vier Stunden auf hypersensible Reaktionen beobachtet.</p>

Alle Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, wurden auf freiwilliger Basis vier Wochen nachbeobachtet (Visite 15 in Woche 16; n = 40). Patienten, die die Studie vorzeitig verließen, wurden der Abschlussvisite V14 unterzogen.

Behandlungsgruppe mit Standardtherapie

Die Standardtherapie war PE.

Die Option, von der Standardtherapie-Gruppe in eine Teduglutid-Gruppe zu wechseln, wurde von keinem Patienten wahrgenommen (12).

Begleitmedikationen

Die Einnahme von Begleitmedikationen, die schon vor Einschluss oder mit Einschluss in die Studie verabreicht wurden, wurde bei jeder Visite dokumentiert.

Der Beginn neuer Medikationen war während der Stabilisierungsphase und der Behandlungsphase nicht erlaubt, es sei denn sie war medizinisch notwendig und vom Prüfarzt oder einem anderen qualifizierten Arzt verschrieben.

Die Dosis bestimmter oral verabreichter Medikamente mit einem engen therapeutischen Fenster (z. B. Motilitätsmedikamente, Warfarin, Psychopharmaka, Metronidazol, Digoxin) wurde gesenkt, wenn die Dosierung die empfohlene Dosis überschritt, da Teduglutid potentiell die Absorption erhöhen kann. Überdies wurde ein sorgfältiges Monitoring durchgeführt.

Bestimmung der Adhärenz

Die Adhärenz wurde durch Zählen verbrauchter und nicht verbrauchter Durchstechflaschen sowie Befragung der Patienten bzw. Angehörigen durch das Studienpersonal bestimmt. Ein Patient wurde als adhärenz angesehen, wenn ihm mindestens 80% der geplanten Dosen verabreicht wurden.

Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation

Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation von maximal zehn Tagen in Folge im Verlauf der Studiendauer war erlaubt.

Quellen: Studienprotokoll TED-C13-003 (16); CSR TED-C13-003, 9.4 Treatments, (13)

Die EMA hat die Zulassung auf Basis der pharmakokinetischen Ergebnisse für die Dosierung von 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag erteilt. Die zwei weiteren getesteten, nicht zulassungsrelevanten Dosierungen 0,0125 und 0,025 mg/kg Körpergewicht/Tag werden in den Anhängen 4-E und 4-F abgebildet.

Eine niedrigere Dosierung als bei Erwachsenen, für die 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag zugelassen wurde, ist nicht gerechtfertigt, da die Clearance bei pädiatrischen Patienten schneller erfolgt als bei Erwachsenen (12). Details zur Pharmakokinetik finden sich in Abschnitt 4.5.2.

In Tabelle 4-26 werden die demographischen Basisdaten der Studienpopulation zu Beginn von TED-C13-003 für die ITT- und Safety-Population dargestellt. Trotz des nicht randomisierten Studiendesigns sind diese nach der Einschätzung der EMA hinreichend vergleichbar. Damit sind demographische Basisdaten weitestgehend nicht als Störvariable anzusehen. Dadurch und durch die Tatsache, dass die eingeschlossenen, sich in einer stabilen Phase befindlichen Patienten keine spontane relevante Verbesserung erfahren können, sind die erzielten Ergebnisse als reale klinische Effekte zu werten („*Despite the non-randomised nature of the study, it appears that the baseline characteristics of the included patient population in the different dose groups was sufficiently comparable. Therefore, the results achieved in the study do not suffer from confounding through differential baseline conditions, and can be counted to reflect real clinical effects.*“; 12).

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation zu Beginn von TED-C13-003 (ITT- und Safety-Population)

	Standardtherapie-Gruppe	Teduglutid- 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag- Gruppe
N/ITT und Safety	5/42	15/42
Alter (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung)		
n	5	15
Durchschnitt in Jahren (SD)	2,2 (0,5)	4,5 (3,2)
Median (Min-Max)	2,0 (2,0-3,0)	4,0 (1,0-14,0)
Anzahl Patienten 1 - 3 Jahre n (%)	5 (100,0)	7 (46,7)
Anzahl Patienten 4 - 12 Jahre n (%)	0 (0,0)	7 (46,7)
Anzahl Patienten 13 - 17 Jahre n (%)	0 (0,0)	1 (6,7)
Geschlecht		
männlich n (%)	3 (60,0)	8 (53,3)
weiblich n (%)	2 (40,0)	7 (46,7)
Ethnizität		
Weißer (Kaukasier) n (%)	3 (60,0)	13 (86,6)
Farbige n (%)	1 (20,0)	1 (6,7)
Asiaten n (%)	1 (20,0)	1 (6,7)
Andere n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht zutreffend n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zugrundeliegende Erkrankung*		
Nekrotisierende Enterokolitis (NEK) n (%)	2 (40,0)	3 (20,0)
Volvulus n (%)	2 (40,0)	7 (46,7)
Intestinale Atresie n (%)	1 (20,0)	2 (13,3)
Gastroschisis n (%)	0	3 (20,0)
Trauma n (%)	0	0
Krebs n (%)	0	0
Morbus Crohn n (%)	0	0

Sonstige n (%)	0	1 (6,7)
Mit Stoma		
ja n (%)	0	1 (6,7)
Nein n (%)	5 (100,0)	14 (93,3)
Stomaarten		
Jejunostomie	0	0
Ileostomie	0	1 (100,0)
Kolostomie	0	0
Sonstige	0	0
Mit Kolon		
ja	5 (100,0)	14 (93,3)
nein	0	1 (6,7)
Geschätzte verbliebene Gesamtlänge des Dünndarms (cm)		
n	5	13
Durchschnitt (SD)	37,4 (25,9)	32,8 (21,7)
Median (Min-Max)	35,0 (10,0-75,0)	26,0 (0,0-68,0)
Dauer der PE-Abhängigkeit bei Studienbeginn (Jahre)		
Durchschnitt (SD)	2,4 (0,4)	4,4 (3,0)
Median (Min-Max)	2,4 (2,0-3,1)	4,0 (0,5-12,2)
PE-Ausgangswert (Volumen/Woche)		
Durchschnitt in L/Woche (SD)	7,4 (2,3)	7,2 (3,1)
Median (Min-Max)	7,7 (4,4-9,8)	5,6 (4,0-13,1)
PE-Ausgangswert (Kalorien/Woche)		
Durchschnitt in kcal/Woche (SD)	5719 (2329)	5256 (1563)
Median (Min-Max)	5399 (3045-8288)	4767 (3378-8562)
PE-Ausgangswert (Tage pro Woche)		
Durchschnitt in Tage/Woche (SD)	7,0 (0,0)	6,7 (0,9)
Median (Min-Max)	7,0 (7,0-7,0)	7,0 (4,0-7,0)
Größe		
Durchschnitt in cm (SD)	88,9 (5,0)	101,2 (15,6)
Median (Min-Max)	92,0 (81,5-93,0)	99,3 (77,6-145,0)
Körpergewicht (Ausgangswert)		
Durchschnitt in kg (SD)	12,9 (1,6)	16,9 (6,6)
Median (Min-Max)	12,2 (10,9-14,6)	16,0 (10,4-38,7)
BMI (Ausgangswert)		
Durchschnitt in kg/m ² (SD)	16,3 (1,7)	16,0 (1,2)
Median (Min-Max)	16,8 (14,3-18,4)	15,9 (14,3-18,4)

* Doppelnennungen möglich

Quelle: CSR TED-C13-003, Tab. 11-1, 11-2, 11-3, 11-6, 11-9, 14.2.3.3.1 (13)

Die Patienten in den Behandlungsgruppen wiesen keine auffälligen Unterschiede bezüglich Ethnizität, Geschlecht oder BMI auf. Die Patienten in der Standardtherapie-Gruppe waren

durchschnittlich etwas jünger als in der Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (2,2 Jahre (SD 0,5 Jahre) und 4,5 Jahre (SD 3,2 Jahre)). Die durchschnittliche verschriebene Menge PE (L/Woche und kcal/Woche) sowie die Anzahl der Tage pro Woche mit PE waren in den Behandlungsgruppen fast identisch. Weit über die Hälfte der Patienten (n = 33), d. h. 78,6%, waren Kaukasier, so dass die Ergebnisse auf die deutsche Patientenpopulation übertragbar sind.

Das KDS ist definiert als ein Darmversagen nach ausgedehnter Resektion mit der Unfähigkeit wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz mit einer konventionellen Diät aufrechtzuerhalten (17). Hierbei kann sich die Notwendigkeit einer Darmresektion aufgrund einer Vielzahl verschiedener zugrunde liegender Erkrankungen ergeben. Diese können nekrotisierende Enterokolitis (NEK), Volvulus, Intestinale Atresie, Gastroschisis oder sonstige Erkrankungen sein. In der Standardtherapie-Gruppe kamen NEK und Volvulus am häufigsten vor (je 40%), in der 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe Volvulus (46,7%), NEK (20%) und zusätzlich Gastrochisis (20%). Es gibt Hinweise darauf, dass für die Grunderkrankungen Gastroschisis aufgrund geringer Darmmotilität eine niedrigere Entwöhnungswahrscheinlichkeit besteht als bei den anderen Ursachen (18).

Überdies sind nach einer Darmresektion mehrere Typen der postoperativen Anatomie unterscheidbar (19), denen ein prognostischer Wert in Bezug auf die Ausbildung und Ausprägung eines KDS zugeschrieben wird (13, 17). Eine dauerhafte PE wird bei Kindern bei einer verbleibenden Dünndarmlänge von bis 40 cm und fehlender Ileozökalklappe, sowie einem verbleibenden Kolon < 50% wahrscheinlich. Eine intestinale Adaptation bei einer Dünndarm-Restlänge von ≥ 15 cm ist mit vorhandener Ileozökalklappe, Darmkontinuität oder verbleibendem Kolon > 50% noch möglich (20, 21). Die durchschnittliche verbliebene Restlänge des Dünndarms war in der Standardtherapie- und der 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe vergleichbar (37,4 cm (SD 25,9 cm) und 32,8 cm (SD 21,7 cm)) (Tabelle 4-26).

Um einer möglichen Heterogenität, die sich aus den oben genannten Gründen ergeben könnte, Rechnung zu tragen, wurden im Statistischen Analyseplan von TED-C13-003 für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte die in Tabelle 4-27 beschriebenen Subgruppen nach Ätiologie, Restdarmlänge, Vorhandensein von Stoma und Kolon präspezifiziert (22).

Tabelle 4-27: *A priori* definierte Subgruppen in TED-C13-003

Prädefinierte Kriterien	Subgruppen
Ätiologie der Erkrankung	Nekrotisierende Enterokolitis (NEK) Volvulus Intestinale Atresie Gastroschisis Sonstige
Restdarmlänge mit Schwellenwert 60 cm	< 60 cm
	≥ 60 cm
Restdarmlänge mit Schwellenwert 40 cm	< 40 cm
	≥ 40 cm
Restdarmlänge mit Schwellenwert 25 cm	< 25 cm
	≥ 25 cm
Mit Stoma	ja
	nein
Mit Kolon	ja
	nein

Quelle: SAP TED-C13-003 6.8 (22)

Zur Unterstützung der Aussagen zur Ergebnissicherheit und der abschließend getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen sind die Verzerrungsaspekte auf Studienebene (Tabelle 4-28), die Operationalisierung der Endpunkte (Tabelle 4-30) und die Verzerrungsaspekte der einzelnen Studienendpunkte (Tabelle 4-31) dargestellt. Details zu den Bewertungen sind im Anhang 4-F dokumentiert. Tabelle 4-28 fasst die Verzerrungsaspekte aus Anhang 4-F auf Studienebene für die nicht randomisierte vergleichende Zulassungsstudie TED-C13-003 zusammen.

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudie TED-C13-003

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung			
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
TED-C13-003	ja	ja	nein	nein	ja	ja

Quelle: Anhang 4-F

Die Studie TED-C13-003 war eine wie geplant abgeschlossene, prospektive, offene, nicht randomisierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase III mit vier Behandlungsgruppen, die in 17 Studienzentren in zwei Ländern durchgeführt wurde.

Der Behandlungsbeginn mit der Standardtherapie PE und der aktiven Therapie Teduglutid erfolgte zeitlich parallel. Es fand eine adäquate Berücksichtigung der prognostisch relevanten Faktoren Ätiologie, Restdarmlänge, Vorhandensein von Stoma und Kolon statt. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials (niedrig oder hoch) der Ergebnisse auf Studienebene wird aber ausschließlich für randomisierte Studien durchgeführt.

4.4.2.2.1 Studienendpunkte

Ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte in TED-C13-003, auf denen die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht, findet sich in Tabelle 4-29. Die Operationalisierungen der Endpunkte sind in Tabelle 4-30 beschrieben.

Tabelle 4-29: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in TED-C13-003

Mor- tali- tät	Morbidität										Leb- ens- qua- lität	Sich- er- heit	
	Gesamtmortalität*	Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)	Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)	Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende	Patienten mit einer um mindestens zwei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende	Patienten mit einer um mindestens drei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende	Patienten mit vollständig abgesetzter PE	Absolute Änderung des täglichen Zeitbedarfs [h] für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende	Prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende	Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende			Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende
ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

* TED-C13-003 war auf den Nachweis von Effekten von Teduglutid auf den PE-Bedarf der Patienten über die Studiendauer ausgelegt, aber nicht auf den Nachweis von Effekten auf die Mortalität. Die Gesamtmortalität wurde als Sicherheitsparameter erfasst.

Quelle: CSR TED-C13-003 (13)

In der Zulassungsstudie wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit erhoben.

4.4.2.2.1.1 Wirksamkeitsendpunkte

Der nach der Adaptationsphase aufgrund einer Darmresektion verbleibende Bedarf an nutritiver Supplementation korrespondiert mit dem Schweregrad der Erkrankung (17, 23). Am schwersten betroffen sind Patienten, die auf eine totale parenterale Ernährung angewiesen sind, d. h. auf die Verabreichung aller Nährstoffe über den parenteralen Weg ohne signifikante orale oder enterale Zufuhr (15). Eine langfristige PE kann jedoch ihrerseits zu dauerhaften Veränderungen führen, die mit einer Senkung der Lebensqualität einhergehen (24, 25). Sie ist auch mit schwerwiegenden Risiken behaftet, die letztendlich zu tödlichen Komplikationen führen können (18, 20). Es besteht daher Konsens über die zentrale Bedeutung des Therapieziels, den PE-Bedarf von Patienten mit KDS so weit wie möglich zu reduzieren (12, 15, 17).

Jede Reduktion des PE-Bedarfs eines Patienten mit KDS ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Der zentralen Bedeutung der Reduktion des PE-Bedarfs von Patienten mit KDS Rechnung tragend wurden mehrere Wirksamkeitsendpunkte definiert, die das Ausmaß der PE-Reduktion beschreiben.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt

Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)

Dieser nach Maßgabe der EMA primäre Endpunkt wurde als Responsekriterium definiert: Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs (12). Die Ableitung erfolgte vom Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“ aus der Studie CL0600-020 mit erwachsenen Patienten mit KDS. 26 von 30 Patienten (86,9%), die nach 24 Wochen eine 20%ige Reduktion erreichten, zeigten nach 12 Wochen eine 10%ige Reduktion (26). Umgekehrt erreichten 83,8% der Patienten, die eine 10%ige Reduktion in Woche 12 erreicht hatten, eine 20%ige Reduktion in Woche 24. Konsequenter folgte die EMA damit ihrer Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunkts, die sie im EPAR zur Anwendung von Teduglutid bei Erwachsenen zum Ausdruck brachte: *„There was a statistically significantly higher fraction of teduglutide patients that achieved a 20% (or greater) reduction in the PN/i.v. volume (primary efficacy endpoint) than in the placebo group. The results are robust and the clinical relevance of the primary efficacy endpoint is acknowledged; this clinical relevance was also confirmed by an ad-hoc expert group.“*; 27).

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Teduglutid für Erwachsene mit KDS eine Reduktion des PE-Bedarfs als patientenrelevant anerkannt (*„Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu*

erreichen, bedeutet für die Patienten unmittelbar einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität.“; 5).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte

Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)

Zusätzlich zu einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs wurde analog zu den Studien mit erwachsenen Patienten mit KDS eine mindestens 20%ige Reduktion als Responsekriterium erhoben. In der aufgezeigten Logik ist auch dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen.

Patienten mit einer um mindestens einen, zwei oder drei Tag(e) pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

Diese Endpunkte stellen eine Konkretisierung des Wirksamkeitsendpunkts „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)“ dar. In den aktuellen S3-Leitlinien AWMF 073-023 „Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin“ und AWMF 073-026 „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen“ sowie der aktuellen ESPEN-Leitlinie wird der Gewinn infusionsfreier Tage explizit als patientenrelevantes Therapieziel genannt (15, 17, 28). In der aufgezeigten Logik ist auch dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen.

Patienten mit vollständig abgesetzter PE

Ein vollständiges Absetzen der PE ist nach Maßgabe des G-BA für erwachsene Patienten mit KDS patientenrelevant („*Ein völliges Absetzen der pE und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen.*“; 5). Der G-BA folgt damit der Beurteilung der EMA (1). Der Endpunkt ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Absolute Änderung des täglichen Zeitbedarfs [h] für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende

Dieser kontinuierliche Endpunkt beschreibt die Reduktion des täglichen Zeitbedarfs von Patienten mit KDS unabhängig von ihrem Ausgangswert. In der aufgezeigten Logik ist auch dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen.

Prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende

Dieser kontinuierliche Endpunkt setzt die Reduktion des täglichen Zeitbedarfs für die PE in Relation zum Ausgangswert und ist daher der aufgezeigten Logik folgend auch als patientenrelevant anzusehen.

Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende

Dieser kontinuierliche Endpunkt beschreibt mit der Änderung des PE-Volumens einen weiteren Aspekt der Reduktion des PE-Bedarfs von Patienten mit KDS und ist daher der aufgezeigten Logik folgend auch als patientenrelevant anzusehen.

Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende

Auch die Änderung des wöchentlichen PE-Volumens wurde in Relation zum Ausgangswert gestellt. Dieser kontinuierliche Endpunkt ist der aufgezeigten Logik folgend auch als patientenrelevant anzusehen.

4.4.2.2.1.2 Sicherheitsendpunkte

Die Untersuchung der Sicherheit von Teduglutid erfolgte in der Studie TED-C13-003 anhand verschiedener Parameter in der Safety-Population. Die Safety-Population umfasste in der Standardtherapie-Gruppe fünf Patienten und in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 15 Patienten. Die Safety-Population entsprach der ITT-Population.

Mortalität

Jeder im Studienverlauf aufgetretene Todesfall war unter Angabe des Studientags und der Todesursache sowie der Einschätzung des Prüfarztes zu dokumentieren, ob der Todesfall mit der Studienmedikation assoziiert war. Die Patientenrelevanz der Gesamtmortalität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA.

Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Wesentliche Bestandteile der Sicherheitsanalyse waren die Beobachtung und Dokumentation der Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (Tabellen 4-34, 4-35, 4-36). Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA.

Weitere Sicherheitsparameter

Zusätzlich wurden Standardlaborparameter (hämatologische Parameter, Serumchemie, ausgewählte Urinparameter), Leberfunktionstest, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Teduglutid-Antikörper, Vitalparameter (Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen sowie Körpertemperatur), 12-Kanal Elektrokardiogramme, 48-Stunden orale Flüssigkeitseinnahme, Urinausscheidung erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt.

Schwangerschaften wurden dokumentiert. Schwangerschaften weiblicher Studienteilnehmer führten zum Ausschluss aus der Studie und wurden weiter beobachtet. Schwangerschaften von Partnerinnen männlicher Studienteilnehmer wurden festgehalten und zur Erfassung möglicher Auffälligkeiten über die gesamte Zeit begleitet.

Erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikationen wurden bei jeder Visite erhoben und im eCRF dokumentiert.

4.4.2.2.1.3 Operationalisierung der Studienendpunkte

Informationen zur Operationalisierung der Studienendpunkte finden sich in Tabelle 4-30.

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Endpunkte der Studie TED-C13-003

Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)“

Der Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)“ wurde von der EMA als valider primärer Wirksamkeitsendpunkt festgelegt, um eine steigende intestinale absorptive Kapazität nachzuweisen (12). Ein Patient wurde als Responder definiert, wenn bei ihm in Woche 12 eine mindestens 10%ige Reduktion des wöchentlichen PE-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert erreicht werden konnte.

Die Analyse basierte auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina und den Tagebuchdaten des Patienten. Während der gesamten Studiendauer oblag es den Patienten oder dessen Angehörigen, jeden Tag das infundierte PE-Volumen der letzten 24 Stunden in einem Tagebuch zu dokumentieren. Falls zusätzlich orale und/oder enterale Ernährung zugeführt wurde, war analog zu verfahren. Die Eintragungen wurden im Studienzentrum vom Studienkoordinator in den eCRF übertragen (12).

Aus den täglichen Tagebuchaufzeichnungen wurden jeweils sieben Tage vor dem geplanten Visite die wöchentlichen PE-Volumina, EN-Volumina, Stoma- und Urin-Ausscheidungen nach folgender Formel berechnet:

Wöchentlicher Wert = (Summe der täglichen Werte im Tagebuch : Anzahl der Tage mit Eintragungen)*7

Eine Reduktion der PE und die Anpassung der enteralen Ernährung folgten festen Vorgaben, mussten die Aufrechterhaltung des klinischen Status gewährleisten und sollten die Möglichkeit bieten, zusätzliche PE-freie Tage zu gewinnen.

War in der Behandlungsphase eine Anpassung des PE-Volumens erforderlich, so erfolgte dies auf Basis des 72-Stunden-Urinvolumens, des 72-Stunden-Flüssigkeitsvolumens und des Körpergewichts ab Visite V3 (Woche 1). Zusätzlich wurden vor einer Änderung der PE im Rahmen einer Sicherheitsanalyse Laborparameter (inklusive Elektrolyte) erhoben. Folgender Algorithmus kam zur Anwendung (CSR TED-C13-003, Appendix 16.1.1, Amendment 2, Appendix 2 und Tabelle 9-2; 13):

Anpassung aus Basis des Flüssigkeitsvolumens	Vorzunehmende PE-Volumenänderung
Volumenzufuhr übersteigt Volumenausscheidung um mehr als 400 mL/m ²	PE-Volumen senken und orales/enterales Volumen erhöhen
Volumenzufuhr übersteigt Volumenausscheidung um 0 bis 400 mL/m ²	Keine Änderung
Volumenzufuhr um 400 mL/m ² geringer als Volumenausscheidung	PE-Volumen erhöhen und orales/enterales Volumen nicht ändern

Anpassung aus Basis von Kalorien	Vorzunehmende PE-Kalorienänderung
Gewichtsverlust größer als 5% des Körpergewichts	PE-Kalorienzufuhr erhöhen
Gewichtsanstieg zwischen zwei Visiten größer als erwartet	
> 5-10 g/Tag für Kinder zwischen 1-2 Jahren	PE-Kalorienzufuhr senken und orale/enterale Kalorienzufuhr erhöhen
> 3-5 g/Tag für Kinder älter als 2 Jahre	PE-Kalorienzufuhr senken und orale/enterale Kalorienzufuhr erhöhen
Gewichtsänderung geringer als 5% des Körpergewichts	PE-Kalorienzufuhr nicht ändern und orale/enterale Kalorienzufuhr erhöhen

Die vom Prüfarzt verschriebenen Volumina wurden in der Patientenhistorie und der elektronischen Form eines Prüfbogens (eCRF) erfasst.

Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)“

Ein Patient wurde als Responder definiert, wenn bei ihm in Woche 12 eine mindestens 20%ige Reduktion des wöchentlichen PE-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert erreicht werden konnte.

Die Berechnung des wöchentlichen PE-Volumens basierte sowohl auf den Tagebuchangaben des Patienten als auch auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina.

Das Vorgehen zur Reduktion der PE und Fortschritte in der enteralen Gabe entsprach dem Ablauf, der beim primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben wird.

Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende“

Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen bei Behandlungsende eine Reduktion der PE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte.

Das Vorgehen zur Reduktion der PE und Fortschritte in der enteralen Gabe entsprach dem Ablauf, der beim primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben wird.

Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens zwei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende“

Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen bei Behandlungsende eine Reduktion der PE um mindestens zwei Tag pro Woche erzielt werden konnte.

Das Vorgehen zur Reduktion der PE und Fortschritte in der enteralen Gabe entsprach dem Ablauf, der beim primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben wird.

Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens drei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende“

Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen bei Behandlungsende eine Reduktion der PE um mindestens drei Tage pro Woche erzielt werden konnte.

Das Vorgehen zur Reduktion der PE und Fortschritte in der enteralen Gabe entsprach dem Ablauf, der beim primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben wird.

Endpunkt „Patienten mit vollständig abgesetzter PE“

Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen die PE vollständig abgesetzt werden konnte.

Für eine vollständig abgesetzte PE konnten zwei Definitionen zur Anwendung kommen:

1. Bei der Visite vor dem Behandlungsende war keine PE mehr verschrieben worden und beim Behandlungsende war keine PE mehr im Tagebuch dokumentiert worden.
2. Beim Behandlungsende wurde auf Basis der Verschreibungsdaten keine PE mehr zugeführt.

Die Analyse zur Erfassung des Endpunkts basierte auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina sowie analog zu den Studien mit erwachsenen Patienten mit KDS auf einer Kombination von Tagebuchdaten des Patienten und den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina.

Das Vorgehen zur Reduktion der PE und Fortschritte in der enteralen Gabe entsprach dem Ablauf, der beim primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben wird.

Endpunkte „Absolute und prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs [h] für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende“

Es wurden die absoluten und prozentualen Änderungen des täglichen Zeitbedarfs für die Verabreichung der PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende in Stunden erfasst. Grundlage waren die Tagebuchaufzeichnungen.

Das Vorgehen zur Reduktion der PE und Fortschritte in der enteralen Gabe entsprach dem Ablauf, der beim primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben wird.

Endpunkte „Absolute und prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende“

Es wurden die absoluten und prozentualen Änderungen des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende in Litern erfasst. Grundlage waren die Tagebuchaufzeichnungen.

Das Vorgehen zur Reduktion der PE und Fortschritte in der enteralen Gabe entsprach dem Ablauf, der beim Endpunkt „mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“ beschrieben wird.

Endpunkt „Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 12.0) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und des Preferred Terms (PT). Explizit wurden dabei auch schwere und/oder mit der Studienmedikation assoziierte UE und UE, die zu Tod oder Beendigung der Studie führten, erfasst. Es wurden alle (S)UE im eCRF dokumentiert, die im Zeitraum zwischen der Einwilligungserklärung und maximal 30 Tagen nach letztmaliger Verabreichung der Studienmedikation beobachtet wurden. UE, deren Auftreten nicht datiert werden konnte, wurden als mit der Studienmedikation assoziierte UE gewertet.

Prinzipiell wurden Sicherheitsdaten nicht imputiert. Eine Imputation von unvollständigen Angaben von UE zur Vervollständigung erfolgte nur, um Aussagen zur Assoziation mit der Studienmedikation treffen zu können.

Der Prüfarzt beurteilte, ob eine UE einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufwies und dann als mit der Studienmedikation assoziierte UE einzustufen war.

Der Schweregrad einer UE wurde vom Prüfarzt wie folgt klassifiziert: leicht; mittelschwer; schwer.

Quellen: CSR TED-C13-003 (13); Studienprotokoll TED-C13-003 (16)

4.4.2.2.1.4 Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Verzerrungsaspekte für die relevanten Endpunkte der nicht randomisierten vergleichenden Studie TED-C13-003 werden in Tabelle 4-31 beschrieben. Für keinen der Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Bei den Wirksamkeitsendpunkten wurden fehlende Daten grundsätzlich nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal zwei der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte im Tagebuch erlaubt, ansonsten wurde das Intervall als „fehlend“ klassifiziert. Ausnahme stellte ein fehlender Ausgangswert dar, der aus allen Tagebucheinträgen vor Therapiestart ermittelt wurde.

Die primäre Analyse erfolgte in der ITT-Population mit 42 Patienten. Sekundäre Analysen zur Wirksamkeit wurden in der Per Protocol-Gruppe mit 40 Patienten der ITT-Population, die die Studie ohne größere Protokollverletzungen beendet hatten, durchgeführt.

Die Analyse des Sicherheitsendpunktes „Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ wurde in der Safety-Population durchgeführt. Diese entsprach mit 42 Patienten der ITT-Population.

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für die relevanten Endpunkte der nicht randomisierten vergleichenden Studie TED-C13-003

Endpunkt	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
PE-Redukt. \geq 10%	nein	ja	ja	ja
PE-Redukt. \geq 20%	nein	ja	ja	ja
PE-Redukt. um 1 Tag	nein	ja	ja	ja
PE-Redukt. um 2 Tage	nein	ja	ja	ja
PE-Redukt. um 3 Tage	nein	ja	ja	ja
PE-Redukt. 100%	nein	ja	ja	ja
PE-Änderung Zeitbedarf absolut	nein	ja	ja	ja
PE-Änderung Zeitbedarf prozentual	nein	ja	ja	ja
PE-Änderung Liter absolut	nein	ja	ja	ja
PE-Änderung Liter prozentual	nein	ja	ja	ja
UE/SUE	nein	ja	ja	ja

PE-Redukt. \geq 10%: Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)

PE-Redukt. \geq 20%: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)

PE-Redukt. um 1 Tag: Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

PE-Redukt. um 2 Tage: Patienten mit einer um mindestens zwei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

PE-Redukt. um 3 Tage: Patienten mit einer um mindestens drei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

PE-Redukt. 100%: Patienten mit vollständig abgesetzter PE

PE-Änderung Zeitbedarf absolut: Absolute Änderung des täglichen Zeitbedarfs [h] für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende

PE-Änderung Zeitbedarf prozentual: Prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende

PE-Änderung Liter absolut: Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende

PE-Änderung Liter prozentual: Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende

UE/SUE: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Quellen: CSR TED-C13-003 (13); Anhang 4-F

4.4.2.3 Ergebnisse der Zulassungsstudie TED-C13-003

4.4.2.3.1 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden wie im Statistischen Analyseplan der Zulassungsstudie beschrieben durchgeführt (22). Die Studie TED-C13-003 war kein RCT und nicht darauf ausgelegt, einen weiteren Wirksamkeitsnachweis für Teduglutid in der Behandlung von Patienten mit KDS zu erbringen. Gleichwohl attestiert die EMA den Behandlungsgruppen

eine genügend große Vergleichbarkeit, so dass eine RCT-analoge Betrachtung der Effekte sinnvoll erscheint („*Despite the non-randomised nature of the study, it appears that the baseline characteristics of the included patient population in the different dose groups was sufficiently comparable. Therefore, the results achieved in the study do not suffer from confounding through differential baseline conditions, and can be counted to reflect real clinical effects.*“; 12) So erfolgten weitere für die Darstellung des Zusatznutzens sinnvolle Analysen, insbesondere die Berechnungen der Effektmaße Peto Odds Ratio (Peto-OR), Relatives Risiko (RR) und Absolute Risikoreduktion (ARR) mit der Software Review Manager 5.3 der Cochrane Collaboration mit den von Deeks und Higgins beschriebenen Algorithmen. Berechnungen des Heterogenitätsmaßes I^2 und der Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer Heterogenität wurden ebenfalls mit Review Manager 5.3 durchgeführt (29).

Aufgrund der kleinen Stichprobengrößen und der fehlenden Randomisierung haben die Berechnungen der Effektmaße allerdings nur orientierenden Charakter.

4.4.2.3.2 Analyse von Subgruppeneffekten

In der ITT-Population wurden Analysen zu den prädefinierten Subgruppen Ätiologie, Restdarmlänge, Vorhandensein von Stoma und Kolon (s. Tabelle 4-27) für die Endpunkte „Absolute und prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ durchgeführt. Nach Maßgabe von Heterogenitätstests gibt es einen Beleg bei $P < 0,05$ oder einen Hinweis bei $0,05 \leq P < 0,2$ auf einen Subgruppeneffekt. Aufgrund der kleinen Stichprobengrößen haben die Ergebnisse nur orientierenden Charakter.

Die PE-Änderungen in den verschiedenen ätiologischen Subgruppen unterschieden sich nicht von den Gesamtergebnissen der Behandlungsgruppen. Die Subgruppen mit einer Restdarmlänge mit Schwellenwert 25 und 40 cm sind als Teilmengen der Subgruppe mit einer Restdarmlänge mit Schwellenwert 60 cm zu sehen. Die durchschnittlichen und medianen wöchentlichen PE-Änderungen [L] waren in allen Längenkategorien vergleichbar zu den Gesamtergebnissen der Behandlungsgruppen. Für die Parameter Stoma und Kolon konnten keine Schlussfolgerungen wegen zu kleiner Patientenzahlen gezogen werden.

4.4.2.3.3 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen

Die Zulassungsstudie TED-C13-003 zeigte die Überlegenheit von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag vs. Standardtherapie in der Behandlung pädiatrischer Patienten mit KDS für den von der EMA im EPAR (12) beschriebenen primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“. Gleichgerichtet und positiv waren die Effekte von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag auf die weiteren Wirksamkeitsendpunkte (Tabelle 4-32). Die Darstellung der Ergebnisse der binären Endpunkte (Tabelle 4-33) und der kontinuierlichen Endpunkte (Tabelle 4-34) beruht in Analogie zu dem Vorgehen bei den erwachsenen Patienten mit KDS (30) auf den Tagebucheintragen der Patienten und gewährleistet so eine der Extrapolationsstrategie entsprechende, direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Zusammenfassung

Endpunkt	Population	Teduglutid 0,05 mg /kg Körpergewicht/Tag vs. Standardtherapie Peto-OR oder MWD [95%-KI]	P-Wert	Positiver Effekt von Teduglutid
Primärer Endpunkt				
PE-Redukt. \geq 10%	ITT	Peto-OR 10,00 [1,38; 72,67]	0,02	ja
Weitere patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte				
PE-Redukt. \geq 20%	ITT	Peto-OR 7,02 [0,89; 55,53]	0,06	ja
PE-Redukt. um 1 Tag	ITT	Peto-OR 5,41 [0,55; 52,83]	0,15	ja
PE-Redukt. um 2 Tage	ITT	Peto-OR 5,41 [0,55; 52,83]	0,15	ja
PE-Redukt. um 3 Tage	ITT	Peto-OR 4,44 [0,28; 70,31]	0,29	ja
PE-Redukt. 100%	ITT	Peto-OR 4,44 [0,28; 70,31]	0,29	ja
PE-Änderung Zeitbedarf absolut	ITT	MWD -3,31 [-5,61; -1,01]	0,09	ja
PE-Änderung Zeitbedarf prozentual	ITT	MWD -29,02 [-48,18; -9,86]	0,09	ja
PE-Änderung Liter absolut	ITT	MWD -2,98 [-4,98; -0,98]	0,09	ja
PE-Änderung Liter prozentual	ITT	MWD -41,15 [-62,27; -20,03]	0,0001	ja

PE-Redukt. \geq 10%: Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)

PE-Redukt. \geq 20%: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)

PE-Redukt. um 1 Tag: Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

PE-Redukt. um 2 Tage: Patienten mit einer um mindestens zwei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

PE-Redukt. um 3 Tage: Patienten mit einer um mindestens drei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

PE-Redukt. 100%: Patienten mit vollständig abgesetzter PE

PE-Änderung Zeitbedarf absolut: Absolute Änderung des täglichen Zeitbedarfs [h] für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende

PE-Änderung Zeitbedarf prozentual: Prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende

PE-Änderung Liter absolut: Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende

PE-Änderung Liter prozentual: Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende

Datenbasis: Tagebuchdaten zum Zeitpunkt Behandlungsende (End of treatment), bis auf den Endpunkt „Patienten mit vollständig abgesetzter PE“, da hier nur eine Kombination aus Tagebuch- und Verschreiberdaten oder die Verschreiberdaten vorlagen

MWD: Mittelwertdifferenz

Peto-OR: Peto Odds Ratio

KI: Konfidenzintervall

Quellen: Tabelle 4-33, Tabelle 4-34

Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende

In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe waren am Behandlungsende neun (60,0%) Responder, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Responder (0,0%) bei weitgehend vergleichbaren Studienpopulationen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Peto-OR 10,00, 95%-KI 1,38; 72,67, $P = 0,02$) (Tabelle 4-33).

Das Ergebnis von 62,8% Respondern in der Zulassungsstudie STEPS (30) mit erwachsenen Patienten mit KDS für den primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“ in der Zulassungsstudie STEPS ist mit dem Ergebnis für die pädiatrischen Patienten vergleichbar und unterstreicht die Zweckmäßigkeit der Extrapolationsstrategie.

Der in TED-C13-003 beobachtete, positive Effekt von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe wird als klinisch relevante, „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ angesehen und als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA gewertet.

Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende

In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe waren am Behandlungsende sieben (46,7%) Responder, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Responder (0,0%) bei weitgehend vergleichbaren Studienpopulationen. Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 7,02, 95%-KI 0,89; 55,53, $P = 0,06$) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis bestätigt das Ergebnis des primären Endpunkts. Es kann aus klinischer Sicht als relevant eingestuft werden (12).

Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe hatten fünf Patienten (33,3%) mindestens einen infusionsfreien Tag dazugewonnen, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Patient (0,0%). Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 5,41, 95%-KI 0,55; 52,83, $P = 0,15$) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis zur Reduktion der PE um mindestens einen Tag pro Woche bestätigt das Ergebnis des primären Endpunkts. Es kann aus klinischer Sicht als relevant eingestuft werden (12).

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Analyse binärer Endpunkte (0,05 mg TED)

Population	Standardtherapie		Teduglutid		Teduglutid vs. Standardtherapie				
	Studie	Total	Verbessert	Total	Verbessert	RR	ARR	Peto-OR	Peto-OR
TED-C13-003	N	N (%)	N	N (%)	[95%-KI]	[95%-KI]	[95%-KI]	P-Wert	
Endpunkt "Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende"									
ITT	5	0 (0,0)	15	9 (60,0)	7,13 [0,49; 104,40]	0,60 [0,27; 0,93]	10,00 [1,38; 72,67]	0,02	
Endpunkt "Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende"									
ITT	5	0 (0,0)	15	7 (46,7)	5,63 [0,38; 84,08]	0,47 [0,14; 0,80]	7,02 [0,89; 55,53]	0,06	
Endpunkt "Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende"									
ITT	5	0 (0,0)	15	5 (33,3)	4,13 [0,27; 63,81]	0,33 [0,01; 0,65]	5,41 [0,55; 52,83]	0,15	
Endpunkt "Patienten mit einer um mindestens zwei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende"									
ITT	5	0 (0,0)	15	5 (33,3)	4,13 [0,27; 63,81]	0,33 [0,01; 0,65]	5,41 [0,55; 52,83]	0,15	
Endpunkt "Patienten mit einer um mindestens drei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende"									
ITT	5	0 (0,0)	15	3 (20,0)	2,63 [0,16; 43,63]	0,20 [-0,10; 0,50]	4,44 [0,28; 70,31]	0,29	
Endpunkt "Patienten mit vollständig abgesetzter PE"									
ITT	5	0 (0,0)	15	3 (20,0)	2,63 [0,16; 43,63]	0,20 [-0,10; 0,50]	4,44 [0,28; 70,31]	0,29	

MWD: Mittelwertdifferenz, Peto-OR: Peto Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall

Datenbasis: Tagebuchdaten zum Zeitpunkt Behandlungsende (End of treatment), bis auf den Endpunkt „Patienten mit vollständig abgesetzter PE“, da hier nur eine Kombination aus Tagebuch- und Verschreiberdaten oder die Verschreiberdaten vorlagen

Quelle: CSR TED-C13-003 (13) und eigene Berechnungen

Patienten mit einer um mindestens zwei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe hatten am Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase fünf Patienten (33,3%) mindestens zwei infusionsfreie Tage dazugewonnen, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Patient (0,0%). Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 5,41, 95%-KI 0,55; 52,83, $P = 0,15$) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis zur Reduktion der PE um mindestens zwei Tage pro Woche bestätigt das Ergebnis des primären Endpunkts. Das Ergebnis kann aus klinischer Sicht als relevant eingestuft werden (12).

Patienten mit einer um mindestens drei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende

In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe hatten am Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase drei Patienten (20,0%) mindestens drei infusionsfreie Tag dazugewonnen, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Patient (0,0%). Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 4,44, 95%-KI 0,28; 70,31, $P = 0,29$) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis zur Reduktion der PE um mindestens drei Tage pro Woche bestätigt das Ergebnis des primären Endpunkts. Es kann aus klinischer Sicht als relevant eingestuft werden (12).

Patienten mit vollständig abgesetzter PE

Der klinisch relevanteste Endpunkt, das vollständige Absetzen der PE, wurde in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe von 20,0% der Patienten (drei von 15 Patienten) erreicht, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen von keinem Patienten. Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 4,44, 95%-KI 0,28; 70,31, $P = 0,29$) (Tabelle 4-33). Das Ergebnis zur vollständig abgesetzten PE bestätigt das Ergebnis des primären Endpunkts. Es kann aus klinischer Sicht als relevant eingestuft werden (12).

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Analyse kontinuierlicher Endpunkte (0,05 mg TED)

Population	Standardtherapie (StT)				Teduglutid				Teduglutid vs. StT		
	Subgruppe	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Veränderung (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Veränderung (SD)	MW- Differenz [95%-KI]	P- Wert
Endpunkt „Absolute Änderung des täglichen Zeitbedarfs [h] für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende“											
ITT	5	12,08 (-2,31)	11,80 (-1,48)	-0,28 (1,00)	14	12,38 (3,40)	9,01 (4,53)	-3,59 (4,05)	-3,31 [-5,61;-1,01]	0,09	
Endpunkt „Prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende“											
ITT	5	12,08 (2,31)	11,80 (1,48)	-1,45 (6,59)	14	12,38 (3,40)	9,01 (4,53)	-30,47 (34,88)	-29,02 [-48,18;-9,86]	0,09	
Endpunkt „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende“											
ITT	5	7,27 (2,12)	7,74 (2,00)	0,47 (0,67)	14	7,74 (3,61)	5,36 (3,93)	-2,51 (3,64)	-2,98 [-4,98;-0,98]	0,09	
Endpunkt „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ – Subgruppenanalysen											
Ätiologie (P-Wert Heterogenitätstest = 0,39, I ² = 0%)											
NEK	2	7,23 (3,68)	7,71 (2,99)	0,48 (0,68)	2	7,35 (4,46)	6,64 (3,07)	-0,95 (0,15)	-1,43 [-2,40;-0,46]		
Volvulus	2	8,12 (0,60)	8,82 (0,39)	0,70 (0,99)	7	9,08 (4,02)	6,64 (4,28)	-2,43 (4,73)	-3,13 [-6,89;0,63]		
Intestinale Atresie	1	5,67	5,63	-0,04	2	5,12 (1,61)	1,93 (2,72)	-3,20 (1,11)	n.b.		
Gastroschisis	0				3	5,59 (2,15)	3,99 (3,52)	-1,60 (1,37)	n.b.		
Andere	0				1	9,43	2,00	-7,43	n.b.		

Population	Standardtherapie (StT)				Teduglutid				Teduglutid vs. StT		
	Subgruppe	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Veränderung (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Veränderung (SD)	MW- Differenz [95%-KI]	P- Wert
Restdarmlänge mit Schwellenwert 60 cm (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest und $I^2 = n.b.$)											
< 60 cm	4	7,17 (2,43)	7,40 (2,13)	0,23 (0,49)	10	7,33 (3,68)	4,33 (3,13)	-3,28 (4,02)	-3,51 [-6,05;-0,97]		
≥ 60 cm	1	7,70	9,10	1,40	2	6,20 (2,64)	5,00 (4,31)	-1,19 (1,66)	n.b.		
Restdarmlänge mit Schwellenwert 40 cm (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,58, $I^2 = 0\%$)											
< 40 cm	3	7,67 (2,71)	7,99 (2,17)	0,32 (0,56)	8	7,79 (4,11)	4,56 (3,61)	-3,59 (4,24)	-3,91 [-6,92;-0,90]		
≥ 40 cm	2	6,68 (1,44)	7,36 (2,46)	0,68 (1,02)	5	6,24 (2,38)	4,23 (2,55)	-2,01 (3,19)	-2,69 [-5,82;0,44]		
Restdarmlänge mit Schwellenwert 25 cm (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,28, $I^2 = 13,3\%$)											
< 25 cm	2	7,23 (3,68)	7,71 (2,99)	0,48 (0,68)	6	9,19 (4,10)	5,19 (4,02)	-4,38 (4,90)	-4,86 [-8,89;-0,83]		
≥ 25 cm	3	7,30 (1,48)	7,76 (1,87)	0,45 (0,82)	7	5,68 (2,16)	3,78 (2,25)	-1,90 (2,65)	-2,35 [-4,52;-0,18]		
Stoma (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest und $I^2 = n.b.$)											
Mit Stoma	0				1	9,43	2,00	-7,43	n.b.		
Ohne Stoma	5	7,27 (2,12)	7,74 (2,00)	0,47 (0,67)	13	7,61 (3,73)	5,60 (3,96)	-2,13 (3,49)	-2,60 [-4,59;-0,61]		
Kolon (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest und $I^2 = n.b.$)											
Mit Kolon	5	7,27 (2,12)	7,74 (2,00)	0,47 (0,67)	13	7,61 (3,73)	5,60 (3,96)	-2,13 (3,49)	-2,60 [-4,59;-0,61]		
Ohne Kolon	0				1	9,43	2,00	-7,43	n.b.		

Endpunkt „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“										
ITT	5	7,27 (2,12)	7,74 (2,00)	7,66 (10,84)	14	7,74 (3,61)	5,36 (3,93)	-33,49 (36,01)	-41,15 [-62,27;-20,03]	0,0001

Datenbasis: Tagebuchdaten; n.b. nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz, Peto-OR: Peto Odds Ratio

Quelle: CSR TED-C13-003 (13) und eigene Berechnungen

Absolute Änderung des täglichen Zeitbedarfs [h] für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende

Bis zum Behandlungsende verringerte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Standardtherapie-Gruppe 12,08 h/Tag; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 12,38 h/Tag) der absolute tägliche Zeitbedarf für die PE in der Standardtherapie-Gruppe um 0,28 h/Tag (SD 1,00 h/Tag) und in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe um 3,59 h/Tag (SD 4,05 h/Tag). Die Mittelwertdifferenz (MWD) von -3,31 h/Tag zwischen beiden Gruppen war numerisch vorteilhaft für die Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (95%-KI -5,61; -1,01, $P = 0,09$, Tabelle 4-34). Das Ergebnis kann aus klinischer Sicht als relevant eingestuft werden (12).

Prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende

Bis zum Behandlungsende verringerte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Standardtherapie-Gruppe 12,08 h/Tag; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 12,38 h/Tag) der prozentuale tägliche Zeitbedarf für die PE in der Standardtherapie-Gruppe um 1,45% (SD 6,59%) und in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe um 30,47% (SD 34,88%). Die MWD von -29,02% zwischen beiden Gruppen war numerisch vorteilhaft für die Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (95%-KI -48,18; -9,86, $P = 0,09$, Tabelle 4-34). Das Ergebnis kann aus klinischer Sicht als relevant eingestuft werden (12).

Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende

Bis zum Behandlungsende erhöhte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Standardtherapie-Gruppe 7,27 L/Woche; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 7,74 L/Woche) das absolute wöchentliche Volumen in der Standardtherapie-Gruppe um 0,47 L/Woche (SD 0,67 L/Woche) und verringerte sich in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe um 2,51 L/Woche (SD 3,64 L/Woche). Die MWD von -2,98 L/Woche zwischen beiden Gruppen war numerisch vorteilhaft für die Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (95%-KI -4,98; -0,98, $P = 0,09$, Tabelle 4-34). Das Ergebnis kann aus klinischer Sicht als relevant eingestuft werden (12).

Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende

Bis zum Behandlungsende erhöhte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Standardtherapie-Gruppe 7,27 L/Woche; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 7,74 L/Woche) das prozentuale wöchentliche Volumen in der Standardtherapie-Gruppe um 7,66% und in der Teduglutid-

0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe sank es um 33,49%. Das Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid (MW-Veränderung -41,15%; 95%-KI -62,27; -20,03; $P < 0,0001$). Das Ergebnis kann aus klinischer Sicht als relevant eingestuft werden.

Die klinische Relevanz der Wirksamkeitsergebnisse für die binären und kontinuierlichen Endpunkte wird von der EMA bestätigt („*The evaluation of the reduction of infusion times (based on hours or days) as well as the categorical evaluation of the infusion times (at least 1 day, at least 3 days), did confirm the results of the volumetric and calorimetric evaluations, with both high-dose groups showing even effects considered to be relevant from a clinical point of view. These conclusions are also supported by the categorical evaluations of the “at least 10% PN volume reduction” and “at least 20% PN volume reduction” endpoints.*“; 12).

Zusammenfassend hat die offene, nichtrandomisierte Zulassungsstudie TED-C13-003 für pädiatrische Patienten mit KDS ausschließlich gleichgerichtete, positive Effekte von Teduglutid im Vergleich zur Standardtherapie mit den klinisch relevantesten Ergebnissen in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe gezeigt. Nach einer RCT-analogen Analyse hat die Behandlung mit der für die Zulassung relevanten Dosierung von Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag zu einem statistisch signifikanten Ergebnis für den primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“ sowie für den sekundären Wirksamkeitseindpunkt „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ geführt. Alle anderen Wirksamkeitseindpunkte waren numerisch vorteilhaft für Teduglutid.

4.4.2.3.4 Ergebnisse der Sicherheitsanalysen

Tabelle 4-35 fasst die Inzidenz der Todesfälle, anderer unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Safety-Population der Zulassungsstudie TED-C13-003 zusammen. Im Vergleich zu den Studien mit erwachsenen Patienten mit KDS sind keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-35: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in TED-C13-003 (Safety-Population)

TED-C13-003 (Safety-Population)				
Patienten mit ...	Standardtherapie		0,05 mg Teduglutid/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe	
	N=5	100%	N=15	100%
mindestens 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	5	100,0%	15	100,0%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten UE	0	0,0%	5	33,3%
mindestens 1 schwerwiegendes UE (SUE)	3	60,0%	8	53,3%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten SUE	0	0,0%	0	0,0%

zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE	0	0,0%	0	0,0%
zum Tode führendem UE	0	0,0%	0	0,0%

Quelle: CSR TED-C13-003 Tabelle 12-2 (13)

Mortalität

In TED-C13-003 trat kein Todesfall auf. Daher ließ sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Teduglutid ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

In TED-C13-003 trat bei allen Patienten mindestens ein UE auf. In der Standardtherapie-Gruppe waren es 28 Ereignisse bei fünf Patienten (durchschnittlich 5,6 UE/Patient) und in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 211 Ereignisse bei 15 Patienten. Dies entspricht durchschnittlich 14,1 UE/Patient. Eine Analyse zeigte, dass drei Patienten der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe, die alle in einem Studienzentrum (0419, Großbritannien) rekrutiert worden waren und entwöhnt wurden, eine höhere Anzahl UE hatten (31 bis 54 Ereignisse pro Patient) als die anderen Patienten (2 bis 20 Ereignisse pro Patient). Dabei traten UE ≥ 5 Mal auf, die für eine Behandlung mit Teduglutid typisch sind und damit dem bekannten Sicherheitsprofil entsprachen: Erbrechen (17 Ereignisse), abdominale Schmerzen (12 Ereignisse), Fatigue (10 Ereignisse), Kopfschmerzen (10 Ereignisse), Stomakomplikationen (5 Ereignisse) und Übelkeit (5 Ereignisse). Berechnet man die durchschnittliche Anzahl UE/Patient ohne diese drei Patienten, wurden 88 UE bei 12 Patienten und damit eine durchschnittliche Anzahl von 7,3 UE/Patient beobachtet. Diese Größenordnung ist mit der der Standardtherapie-Gruppe (durchschnittlich 5,6 UE/Patient) vergleichbar (12).

Die schweren UE (SUE) waren bei Patienten mit Standardtherapie häufiger als bei Patienten der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe vertreten (60,0%; sechs Ereignisse bei drei von fünf Patienten, im Vergleich zu 53,3%; 15 Ereignisse bei acht von 15 Patienten) Keines der SUE wurde mit der Studienmedikation assoziiert.

Bei keinem Patienten kam es wegen UE oder SUE zur Unterbrechung der Behandlung. Aussagen zum Zusatznutzen waren nicht ableitbar.

Tabelle 4-36 zeigt die Inzidenzen aller UE in TED-C13-003, die bei mindestens 5% der Patienten in einer Behandlungsgruppe auftraten, nach Systemorganklasse und Preferred Term.

Tabelle 4-36: UE bei $\geq 5\%$ der Patienten in einer Behandlungsgruppe nach Systemorganklasse und Preferred Term in TED-C13-003 (Safety-Population)

Studie TED-C13-003 (Safety-Population)				
Systemorganklasse	Standardtherapie		0,05 mg Teduglutid/kg Körpergewicht/Tag- Gruppe	
Preferred Term				
MedDRA, Version 12.0	N=5	100%	N=15	100%
	n	%	n	%
Gesamtanzahl Patienten mit irgendeinem UE	5	100,0%	15	100,0%
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0,0%	1	6,7%
Panzytopenie	0	0,0%	1	6,7%
Herzerkrankungen	1	20,0%	2	13,3%
Tachykardie	1	20,0%	1	6,7%
Zyanose	0	0,0%	1	6,7%
Augenerkrankungen	0	0,0%	3	20,0%
Eingesunkene Augen	0	0,0%	2	13,3%
Ödem des Augenlids	0	0,0%	1	6,7%
Sehen verschwommen	0	0,0%	1	6,7%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1	20,0%	10	66,7%
Erbrechen	0	0,0%	7	46,7%
Abdominale Schmerzen	1	20,0%	4	26,7%
Übelkeit	0	0,0%	2	13,3%
Diarrhöe	1	20,0%	3	20,0%
Stuhlvolumen erhöht	0	0,0%	2	13,3%
Schwellung Abdomen	0	0,0%	1	6,7%
Obstipation	1	20,0%	2	13,3%
Schmerzhafte Darmentleerung	0	0,0%	2	13,3%
Mundgeruch	0	0,0%	1	6,7%
Dsypepsie	0	0,0%	1	6,7%
Stuhlerbrechen	0	0,0%	1	6,7%
Häufige Darmbewegungen	0	0,0%	1	6,7%
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3	60,0%	12	80,0%
Katheder-assoziierte Komplikationen	1	20,0%	2	13,3%
Fieber	2	40,0%	7	46,7%
Fatigue	0	0,0%	4	26,7%
Blutung an der Injektionsstelle	0	0,0%	3	20,0%
Asthenie	0	0,0%	1	6,7%
Schüttelfrost	0	0,0%	1	6,7%
Hämatom an der Injektionsstelle	0	0,0%	1	6,7%
Reizbarkeit	0	0,0%	1	6,7%
Durst	0	0,0%	1	6,7%
Erkrankungen des Immunsystems	0	0,0%	1	6,7%
Anaphylaktische Reaktion	0	0,0%	1	6,7%

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4	80,0%	10	66,7%
Infektion der oberen Atemwege	2	40,0%	4	26,7%
Infektion des Zentralzugangs	0	0,0%	1	6,7%
Virale Gastroenteritis	1	20,0%	2	13,3%
Nasopharyngitis	0	0,0%	1	6,7%
Analabszess	0	0,0%	1	6,7%
Kathetersepsis	0	0,0%	1	6,7%
Parainfluenzavirus-Infektion	0	0,0%	1	6,7%
Harnwegsinfektion	0	0,0%	1	6,7%
Virale Infektion	1	20,0%	1	6,7%
Fungämie	1	20,0%	0	0,0%
Gastrointestinale bakterielle Infektion	1	20,0%	0	0,0%
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0,0%	4	26,7%
Kontusion	0	0,0%	1	6,7%
Gastrointestinale Stoma-Komplikationen*	0	0,0%	1	100,0%
Erythem an der Inzisionsstelle	0	0,0%	1	6,7%
Komplikation an der Inzisionsstelle	0	0,0%	1	6,7%
Untersuchungen	2	40,0%	6	40,0%
Bikarbonat im Blut erniedrigt	2	40,0%	3	20,0%
Gewichtsabnahme	0	0,0%	1	6,7%
Alanin-Aminotransferase-Erhöhung	0	0,0%	1	6,7%
Aspart-Aminotransferase-Erhöhung	0	0,0%	1	6,7%
Bakterien im Urin	1	20,0%	2	13,3%
Blut im Urin nachweisbar	0	0,0%	2	13,3%
Protein im Urin nachweisbar	0	0,0%	2	13,3%
Rote Blutkörperchen im Urin nachweisbar	0	0,0%	2	13,3%
Weißer Blutkörperchen im Urin nachweisbar	0	0,0%	2	13,3%
Albumin im Blut erniedrigt	0	0,0%	1	6,7%
Calcium im Blut erniedrigt	0	0,0%	1	6,7%
Magnesium im Blut erniedrigt	0	0,0%	1	6,7%
C-reaktives Protein erhöht	1	20,0%	1	6,7%
Kristall im Urin nachweisbar	0	0,0%	1	6,7%
Glukose im Urin	0	0,0%	1	6,7%
Hämatokrit erniedrigt	0	0,0%	1	6,7%
Hämoglobin erniedrigt	0	0,0%	1	6,7%
Okkultes Blut positiv	0	0,0%	1	6,7%
Leukozytenesterase im Urin positiv	1	20,0%	1	6,7%
Urinausscheidung vermindert	0	0,0%	1	6,7%
Leukozytenzahl erhöht	1	20,0%	0	0,0%
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1	20,0%	6	40,0%
Anorexie	0	0,0%	2	13,3%
Dehydratisierung	1	20,0%	1	6,7%
Hypoklykaemie	0	0,0%	1	6,7%
Hyperphagie	0	0,0%	1	6,7%
Hypophagie	0	0,0%	1	6,7%

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	0,0%	2	13,3%
Schmerz in den Extremitäten	0	0,0%	1	6,7%
Gelenkschwellung	0	0,0%	1	6,7%
Muskelschwäche	0	0,0%	1	6,7%
Erkrankungen des Nervensystems	0	0,0%	3	20,0%
Kopfschmerzen	0	0,0%	2	13,3%
Schwindel	0	0,0%	2	13,3%
Getrübter Bewusstseinszustand	0	0,0%	1	6,7%
Post-traumatische Kopfschmerzen	0	0,0%	1	6,7%
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0,0%	1	6,7%
Chromurie	0	0,0%	1	6,7%
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1	20,0%	6	40,0%
Husten	1	20,0%	4	26,7%
Rhinorrhoe	0	0,0%	1	6,7%
Epistaxis	0	0,0%	1	6,7%
Kongestion der Nase	0	0,0%	1	6,7%
Schmerzen im Oropharynx	0	0,0%	1	6,7%
Kongestion der oberen Atemwege	0	0,0%	1	6,7%
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2	40,0%	5	33,3%
Hautausschlag	0	0,0%	2	13,3%
Windeldermatitis	1	20,0%	1	6,7%
Kontaktekzem	0	0,0%	1	6,7%
Erythem	0	0,0%	1	6,7%
Dermatose	0	0,0%	1	6,7%
Erythematöser Hautausschlag	1	20,0%	0	0,0%
Gefäßerkrankungen	1	20,0%	1	6,7%
Blässe	1	20,0%	1	6,7%

* Prozentangaben beruhen auf der Anzahl Patienten mit einem Stoma in der Safety-Population in jeder Behandlungsgruppe
Quelle: CSR TED-C13-003 Tab. 12-3 (13)

Häufige UE waren demnach in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe Erbrechen und Fieber (je 46,7%) sowie abdominale Schmerzen, Fatigue, Infektionen der oberen Atemwege und Husten (je 26,7%). In der Standardtherapie-Gruppe traten bei mehreren Patienten Fieber, Infektionen der oberen Atemwege und erniedrigtes Bikarbonat im Blut auf (je 40,0%). Gastrointestinale Stoma-Komplikationen werden als Zeichen der Wirksamkeit von Teduglutid eingestuft (31). Bei fünf Patienten (33,3%) der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe wurden UE mit der Studienmedikation assoziiert.

Tabelle 4-37 stellt die Inzidenz aller SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term dar. Ein Vergleich aller SUE ergab eine höhere Inzidenz in der Standardgruppe (60,0%) als in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (53,3%). Häufigste SUE (Preferred Terms) war sowohl in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (20,0%) als auch in der Standardtherapie-Gruppe Fieber (40,0%).

Tabelle 4-37: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term in TED-C13-003 (Safety-Population)

Studie TED-C13-003 (Safety-Population)				
Systemorganklasse	Standardtherapie		0,05 mg Teduglutid/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe	
Preferred Term				
MedDRA, Version 12.0	N=5	100%	N=15	100%
	n	%	n	%
Gesamtanzahl Patienten mit irgendeinem SUE	3	60,0%	8	53,3%
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	0,0%	1	6,7%
Panzytopenie	0	0,0%	1	6,7%
Erkrankungen des Intestinaltrakts	0	0,0%	1	6,7%
häufige Darmentleerungen	0	0,0%	1	6,7%
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3	60,0%	6	40,0%
Fieber	2	40,0%	3	20,0%
Katheter-assoziierte Komplikationen	1	20,0%	1	6,7%
Fatigue	0	0,0%	1	6,7%
Reizbarkeit	0	0,0%	1	6,7%
Erkrankungen des Immunsystems	0	0,0%	1	6,7%
Anaphylaktische Reaktion ^a	0	0,0%	1	6,7%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2	40,0%	3	20,0%
Infektion des Zentralzugangs	0	0,0%	1	6,7%
Parainfluenzavirus-Infektion	0	0,0%	1	6,7%
Kathetersepsis	0	0,0%	1	6,7%
Fungaemie	1	20,0%	0	0,0%
virale Gastroenteritis	1	20,0%	0	0,0%
Virusinfektion	1	20,0%	0	0,0%
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0,0%	1	6,7%
Dehydratisierung	0	0,0%	1	6,7%
Erkrankungen des Nervensystems	0	0,0%	1	6,7%
getrübtter Bewusstseinszustand	0	0,0%	1	6,7%

^aAnaphylaxie trat nach Verabreichung von Fondaparinux auf und wurde vom Prüfarzt als nicht mit der Teduglutid-Therapie assoziiert eingestuft.

Quelle: CSR TED-C13-003, Tab.12-4, Tab 14.3.2.7 (13)

Im Rahmen der Extrapolationsstrategie wurden die UE mit denen der erwachsenen Patienten mit KDS verglichen (Tabelle 4-39). Das Sicherheitsprofil war bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten vergleichbar, es wurden keine unerwarteten neuen UEs oder SUEs beobachtet. („No new or unexpected safety signals were identified during the 12 weeks of study treatment, and no deaths were reported. The safety profile of teduglutide in children appears to be comparable to the adults.“; 12)

Zusammenfassend sind in der Zulassungsstudie TED-C13-003 im Vergleich zu den Studien mit erwachsenen Patienten mit KDS keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse aufgetreten und es wurden keine Todesfälle beobachtet.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Sicherheitsanalyse ist für Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag kein Schaden festzustellen, der das Ausmaß des Zusatznutzens mindert.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

4.4.3.1 Vorbemerkung

Teduglutid ist die einzige zugelassene Möglichkeit, das KDS medikamentös zu behandeln. In der pivotalen Zulassungsstudie TED-C13-003 zeigte Teduglutid einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten, positiven Effekt auf den von der EMA im EPAR (12) beschriebenen patientenrelevanten, primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“ gegenüber der Standardtherapie PE in der Behandlung pädiatrischer Patienten mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befanden. Zudem zeigte sich für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Teduglutid. Konsistent mit den Ergebnissen für den primären Endpunkt hatte die Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gleichgerichtete, positive Effekte auf alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte.

4.4.3.2 Mortalität

In der Zulassungsstudie TED-C13-003 trat kein Todesfall auf. Daher ließ sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Teduglutid ableiten.

4.4.3.3 Morbidität

In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe waren am Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase der pivotalen Zulassungsstudie TED-C13-003 9 Responder (60,0%), in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Responder (0,0%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Peto-OR 10,00, 95%-KI 1,38; 72,67, $P = 0,02$) (Tabelle 4-33). Aufgrund der klinischen Relevanz des Responsekriteriums „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“ wird der beobachtete, positive Effekt von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag als „für die Patientinnen und

Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ angesehen und als deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA gewertet (2).

Für die Konkretisierungen des primären Responsekriteriums in TED-C13-003, d. h. „Patienten mit einer um mindestens einen, zwei oder drei Tag(e) pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende“, wurden gleichgerichtete, positive Effekte mit einem numerischen Vorteil für die Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe beobachtet. Gleichmaßen zeigten auch die Wirksamkeitsendpunkte „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ sowie „Absolute und prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ gleichgerichtete, positive Effekte mit einem numerischen Vorteil für Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag. Der Endpunkt „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende“ war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid. In der Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe konnte bei insgesamt drei Patienten die PE abgesetzt werden, in der Standardtherapie-Gruppe bei keinem Patienten. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

4.4.3.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Zulassungsstudie TED-C13-003 nicht erhoben. Daher ließ sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Teduglutid ableiten.

4.4.3.5 Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse)

Alle Patienten berichteten UE, wobei in der 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe mehr UE/Patient beobachtet wurden als in der Standardtherapie-Gruppe. SUE traten bei Patienten mit Standardtherapie häufiger auf als bei Patienten der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe. Kein Patient brach die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Sicherheitsanalyse ist für Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag kein Schaden festzustellen, der das Ausmaß des Zusatznutzens mindert.

4.4.3.6 Ergebnissicherheit

Mit der nicht randomisierten Studie TED-C13-003 wurde eine Datenlage mit der Evidenzstufe II b geschaffen. Die Verwendung nicht randomisierter Studien als „*Nachweis der Kausalität einer Intervention bedarf einer besonderen Begründung bzw. besonderer Voraussetzungen und spezieller Qualitätsanforderungen*“ (32). Diese sind gemäß Absprache mit der EMA zum Studiendesign durch Umsetzung der methodischen Vorgaben der International Council for Harmonisation und durch die Extrapolationsstrategie gegeben. Letztere lässt einen Schluss von den Ergebnissen der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, multinationalen, doppelblinden, pivotalen Parallelgruppen-Studie der Phase III, STEPS, mit Evidenzlevel I b für erwachsene Patienten mit KDS auf pädiatrische Patienten mit KDS zu.

Auch wenn auf Studien- und Endpunktebene aufgrund des Studiendesigns keine finale Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorgenommen werden kann, wird aufgrund der Extrapolation zu einer randomisierten Phase III Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene von einer hinreichend hohen Ergebnissicherheit für die vorliegende Studie ausgegangen.

Der hohe Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer und die hiesige Verfügbarkeit und Akzeptanz aller in TED-C13-003 genutzten diagnostischen und therapeutischen Optionen sprechen zudem für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.4.3.7 Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und Ausmaß des Zusatznutzens

Für pädiatrische Patienten mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen wurde. Es wurde damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA erreicht, insbesondere eine „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“. Die Quintessenz der bis hierhin getroffenen Aussagen unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung gibt Tabelle 4-38 wieder.

Tabelle 4-38: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaptation abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Entfällt. Es wurde kein indirekter Vergleich vorgenommen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zur Vorbereitung des klinischen Entwicklungsprogramms wurde eine wissenschaftliche Beratung durch die EMA in Anspruch genommen. Der globale klinische Entwicklungsplan zur Zulassung von Teduglutid folgte den Vorgaben der EMA (7). Teduglutid wurde bereits am 30.08.2012 für die Behandlung Erwachsener mit KDS zugelassen (EMEA/H/C/002345; 27).

Pädiatrischer Entwicklungsplan (PIP)

Grundlage für die pädiatrische Zulassung von Teduglutid war die Umsetzung eines von der EMA vorgegebenen PIP (7). Die folgenden Maßnahmen dienen dem Nachweis der Qualität und der klinischen Eigenschaften von Teduglutid:

- | | |
|---------------------------|---|
| Qualitätsbezogene Studie: | 1. Studie zur Entwicklung einer geringeren Dosierung oder eines größeren Vials zur Vermeidung weiterer Verdünnungen bei pädiatrischen Patienten |
| Nicht-klinische Studien: | 2. Vergleichende Rezeptorbindungsstudie
3. Entwöhnung von PE in Ferkeln |
| Klinische Studien: | 4. 12-Wochen Studie zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Teduglutid zur Behandlung von KDS bei pädiatrischen Patienten (TED-C13-003). Offene, nicht randomisierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase III mit 4 Kohorten zur Erhebung der Wirksamkeit und Sicherheit
5. Studie zur Beschleunigung der Entwöhnung nach größerer intestinaler Resektion |
| Extrapolationsstudie | 6. Interpolation oder Extrapolation von Daten von Erwachsenen oder jüngeren Kindern zu einer pädiatrischen Subpopulation von 7 bis \leq 18 Jahren. |

Änderungen

Die nicht-klinischen Studien 2 und 3 (33) sowie die klinische Studie 5, wurden in Absprache mit der EMA nicht durchgeführt. Dafür wurden zwei neue klinische Studien aufgenommen (34):

- Klinische Studien
7. 24-Wochen Studie zur Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakodynamik zweier Teduglutid-Dosierungen in pädiatrischen, PE-abhängigen Patienten mit KDS < 18 Jahre und einem Körpergewicht ≥ 10 kg (TED-C14-006)
 8. 24-Wochen Studie zur Sicherheit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik in pädiatrischen, PE-abhängigen Patienten mit KDS zwischen 4 und 12 Monaten (SHP633-301).

Dokumente zur Bewertung der Evidenz

Basierend auf den Vorgaben im PIP hat Shire die Zulassungsstudie TED-C13-003 bei der EMA eingereicht.

Bewertungsbericht der EMA zur Evidenz

Die Europäische Kommission hat am 29.06.2016 die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Teduglutid für die Therapie des KDS bei pädiatrischen Patienten auf Grundlage der Positive Opinion des CHMP vom 26.05.2016 erteilt (6).

Rationale für die Extrapolation

Soll ein Präparat bei pädiatrischen Patienten in derselben, schon zugelassenen Indikation wie bei Erwachsenen verwendet werden, kann auf die pädiatrische Wirksamkeit und Sicherheit extrapoliert werden, wenn ein Nachweis erbracht werden kann, dass erwachsene und pädiatrische Patienten vergleichbar sind in Bezug auf: (1.) Krankheitscharakteristika und Krankheitsverlauf, (2.) präklinische Pharmakologie und Toxikologie, (3.) Wirksamkeitsergebnisse und (4.) Sicherheitsergebnisse (8, 10, 11). Dieser Nachweis wird im Folgenden dargestellt (12).

(1) Krankheitscharakteristika und Krankheitsverlauf

Das KDS ist ein sehr seltenes, komplexes, sozial stark einschränkendes und potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild (12, 35). Es bezeichnet bei Erwachsenen wie bei Kindern „ein Darmversagen nach ausgedehnter Resektion mit der Unfähigkeit wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms (Obstruktion, Dysmotilität, kongenitale Erkrankung, krankheitsassoziierte verminderte Absorption), die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz mit einer konventionellen Diät aufrechtzuerhalten“ (17).

Pathophysiologisch liegen der Malabsorption des KDS mehrere Faktoren zugrunde, die zusammen wirken können (36). Die Resektion bedingt eine verkleinerte Resorptionsfläche und damit eine verminderte Resorptionskapazität. Zudem wird ein beschleunigter intestinaler Transit beobachtet, der eine geringere Kontaktzeit der Nahrung mit der verbliebenen Resorptionsfläche zur Folge hat. Es resultieren eine verminderte Reabsorption von Flüssigkeit und eine verminderte Resorption von Nahrungsbestandteilen inklusive Fett, fettlöslichen

Vitaminen, Elektrolyten und Spurenelementen. Diese Faktoren unterscheiden sich bei Erwachsenen und Kindern nicht.

Auch die klinische Symptomatik unterscheidet sich bei Kindern und Erwachsenen nicht. Die Malabsorption kann sich in raschem Gewichtsverlust, neuromuskulären Störungen, Osteopathie, Anämie oder Oxalnierensteinen äußern. Die Maldigestion kann klinisch zu chologener Diarrhöe, Gallensäureverlustsyndrom und Steatorrhöe führen. Zudem kann es durch den geschädigten Dünndarm zum Lactasemangel kommen, der klinisch zu Diarrhöe und Tenesmen führt (37–39). Sind Patienten dauerhaft auf PE angewiesen, wird das klinische Bild im zeitlichen Verlauf wesentlich durch die Komplikationen der PE mitbestimmt. Bei allen Patienten mit KDS kommen insbesondere pathologische Leberveränderungen, Katheter-assoziierte Septitiden und zentralvenöse Thrombosen vor.

Deshalb ist eines der wichtigsten Therapieziele bei Kindern und Erwachsenen die Maximierung der funktionalen Kapazität des verbliebenen Darms, um die PE-Abhängigkeit zu reduzieren. Eine frühzeitige enterale Adaptation ist zudem wichtig für die Stimulation des intestinalen Wachstums, da die enterale Nahrung die Bildung von Entero hormonen, Wachstumshormonen und die Ausbildung einer natürlichen Darmflora stimuliert. Damit wird die Immunkompetenz verbessert und es besteht ein niedrigeres Risiko für septische Komplikationen (15, 39–41). Der Anteil der Kinder, die nach der Adaptationsphase des verbliebenen Darms keine enterale oder orale Autonomie erlangen können, und damit dauerhaft auf PE angewiesen sind, liegt bei 19% (untere Grenze: 11%; obere Grenze 26%; 18, 20, 21, 37, 40, 42). Im Vergleich dazu liegt der Anteil der Erwachsenen, die dauerhaft auf PE angewiesen sind, bei 50% (19, 43, 44).

Die pädiatrische Patientenpopulation entspricht im Wesentlichen der erwachsenen Patientenpopulation. Es handelt sich in beiden Fällen um Patienten, bei denen die Darmresektion schon längere Zeit zurück liegt, die Adaptationsphase abgeschlossen war und schon längere Zeit die Standardtherapie PE zum Einsatz kommt, ohne entwöhnt werden zu können (12). Das Krankheitsmanagement und die Komplikationen sind vergleichbar.

(2) Präklinische Pharmakologie und Toxikologie

Die intestinale Adaptation wird durch das aus Darmepithelzellen sezernierte Hormon Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2) als Antwort auf eine Malabsorption gefördert. Fehlen nach Resektion Darmabschnitte, ist die GLP-2 Produktion eingeschränkt. Teduglutid als rekombinantes GLP-2-Analogon (45–47) begünstigt analog zum humanen GLP-2 die Flächenausdehnung des Darmepithels und erhöht die Enterozytenmasse durch die Vergrößerung der Darmzottenhöhe und der Kryptentiefe in der Mukosa des Dünndarms. Dies führt zu einer erhöhten Resorptionskapazität (47, 48). Der Nachweis erfolgte in Modellen für adulte Tiere (49, 50) und in Studien mit erwachsenen Patienten mit KDS (51–53). Zudem wurde ein KDS-Tiermodell mit neonatalen Ferkeln entwickelt, da zwischen neugeborenen Ferkeln und Kleinkindern eine hohe anatomische und physiologische Ähnlichkeit besteht. Das Modell ist aufgrund seiner umfangreichen Charakterisierung etabliert (54–57).

Teduglutid verbesserte in neonatalen Ferkeln wie auch schon in erwachsenen Tieren und erwachsenen Patienten statistisch signifikant ($P < 0,05$) die Flächenausdehnung der Mukosa des Dünndarms. Dies führte zu einer erhöhten Resorptionskapazität (57).

Des Weiteren erhöht GLP-2 die intestinale Resorptionkapazität durch Steigerung des Blutflusses in den und aus dem Darm. Dies erfolgt durch die Verringerung der Geschwindigkeit, mit der die Nahrung den Darm passiert und durch eine Verminderung der Säuresekretion im Magen, die die Resorption im Darm stören kann (15).

Der Wirkmechanismus von Teduglutid ist altersunabhängig.

In einer 13-wöchigen Studie mit juvenilen Minischweinen traten im Vergleich zu jungen erwachsenen Mäusen, Ratten und Affen keine neuen toxischen Befunde auf (12).

(3) Wirksamkeitsergebnisse

Teduglutid zeigte in der Dosierung 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag in der ITT-Analyse der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, multinationalen, doppelblinden, pivotalen Zulassungsstudie STEPS (CL0600-020) für erwachsene Patienten mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten, positiven Effekt auf den patientenrelevanten, primären Wirksamkeits-Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen Bedarfs an parenteraler Ernährung (PE) in Wochen 20 und 24“. In der Teduglutid-Gruppe waren am Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase 27 (62,8%) Responder, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 13 (30,2%) Responder (OR 3,9, 95%-KI 1,6; 9,6, $P = 0,003$) (26).

Um diese Ergebnisse mit denen für pädiatrische Patienten mit KDS vergleichen zu können, wurden die Ergebnisse für den in den Patiententagebüchern dokumentierten PE-Bedarf nach 12 Wochen betrachtet. Es zeigten sich für pädiatrische und erwachsene Patienten mit KDS in der 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe vergleichbare Ergebnisse für diesen Endpunkt. So waren 50,0% der Erwachsenen und 46,7% der pädiatrischen Patienten Responder (12).

(4) Sicherheitsergebnisse

Tabelle 4-39 zeigt die in der Fachinformation dargestellten UE bei Erwachsenen mit KDS. Das Sicherheitsprofil von Teduglutid bei Kindern und Jugendlichen (Altersgruppe 1 – 17 Jahre) war insgesamt ähnlich wie das von Erwachsenen. Mit folgenden Begriffen bezeichnete UE wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger berichtet als bei Erwachsenen: Müdigkeit (sehr häufig), schmerzhafte Defäkation (sehr häufig) und Schwindel (häufig) (31). Es wurden keine unerwarteten neuen UEs oder SUEs beobachtet (12).

Tabelle 4-39: Nebenwirkungsprofil bei erwachsenen Patienten mit KDS

Häufigkeit	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Systemorganklassen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der Atemwege	Grippe	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände Schlafstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie	
Herzerkrankungen		kongestive Herzinsuffizienz	
Gefäßerkrankungen		Hitzegefühl	Synkopen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	abdominale Schmerzen und Blähungen Erbrechen Übelkeit gastrointestinale Stoma-Komplikationen*	Pankreatitis Darmverschluss	
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholestase und Cholezystitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		allergische Dermatitis Ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenkschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenkoliken Empfindlichkeit im Nierenlager	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	peripheres Ödem Reaktionen an der Injektionsstelle	Brustschmerzen nächtliches Schwitzen	
Untersuchungen		C-reaktives Protein erhöht	

* Eine gastrointestinale Komplikation am Stoma (Schwellung des Stomas und damit verbundene Komplikationen) ist eher als ein Zeichen der Wirksamkeit und nicht als eine Nebenwirkung einzustufen.

Quelle: Fachinformation Revestive 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand 06/2016 (31)

Zusammenfassend ist eine Extrapolation der Wirksamkeitsergebnisse von Erwachsenen auf pädiatrische Patienten mit KDS möglich, weil die beiden Populationen in Bezug auf (1.) Krankheitscharakteristika und Krankheitsverlauf, (2.) präklinische Pharmakologie und Toxikologie, (3.) Wirksamkeitsergebnisse und (4.) Sicherheitsergebnisse vergleichbar sind (58).

Pharmakokinetik

Im Rahmen der pharmakokinetischen Untersuchungen wurden scheinbares zentrales Verteilungsvolumen (V_c/F), scheinbare Clearance (CL/F), Absorptionskonstante (K_a), terminale Halbwertszeit ($T_{1/2}$), minimale Plasmakonzentration (C_{min}), maximale Plasmakonzentration (C_{max}), Fläche unter der Kurve (AUC_{0-t}) und Zeit bis zum Erreichen des maximalen Serumspiegels (T_{max}) erhoben. Die Ergebnisse für die Teduglutid-Dosierungen 0,0125, 0,025 und 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag sind in Tabelle 4-40 dargestellt.

Mit den pharmakokinetischen Untersuchungen sollte die zulassungsrelevante, optimale Teduglutid-Dosierung für pädiatrische Patienten mit KDS bestimmt werden. Dazu wurde ein im Rahmen der Erwachsenen-Studien entwickeltes populationsbasiertes PK-Simulationsmodell mit Daten aus fünf Phase-I und drei Phase II/III-Studien um die PK-Ergebnisse aus der pädiatrischen Studie TED-C13-003 ergänzt. Mittels einer allometrischen Funktion wurden Unterschiede im Körpergewicht berücksichtigt. In dem Modell wurden drei Teduglutid Dosierungen (0,025, 0,05 und 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag) für erwachsene und pädiatrische Patienten unterschiedlichen Alters verglichen (59).

Die Simulation der Absorption ($C_{max,ss}$ und $C_{min,ss}$) zeigte, dass die minimale Plasmakonzentration $C_{min,ss}$ mit abnehmendem Alter abnahm. Die maximale Plasmakonzentration $C_{max,ss}$ war dagegen unabhängig vom Alter. Die simulierte Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{ss}) war altersabhängig und nahm mit abnehmendem Alter ab. Bei einer Dosis von 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag betrug diese bei Erwachsenen 308 ng.h/mL und bei Kindern im Alter von 1 bis 2 Jahren 95,0 ng.h/mL.

Die Simulation der Elimination ergab, dass die terminale Eliminationszeit bei Kindern mit $T_{1/2}$ von 0,22-0,30 Stunden kürzer war als bei Erwachsenen mit $T_{1/2}$ von 2 Stunden. Dies resultiert wahrscheinlich aus der höheren Clearance (CL/F) bei Kindern. Eine höhere Clearance führt zudem zu einer niedrigeren AUC. Bei allen Altersgruppen ist die Clearance vor der Applikation der nächsten Teduglutid-Dosis erfolgt, so dass dies keinen Einfluß auf die Wirksamkeit hatte. Die Dosis-Proportionalität konnte durch ansteigende Werte von AUC_{ss} , C_{max} und C_{min} mit steigender Dosis über alle Altersgruppen nachgewiesen werden.

Insgesamt ist die PK von Kindern mit der von Erwachsenen vergleichbar.

Nach Auswertung klinischer Daten und der C_{max} -Werte, die als prädiktiv für den Effekt von Teduglutid in TED-C13-003 angesehen wurden, bestimmte man vor dem Hintergrund des für Kinder, Jugendliche und Erwachsene nachgewiesenen guten Sicherheitsprofils analog zu

Erwachsenen die Dosierung von 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag als Standarddosierung für Kinder und Jugendliche (12).

Tabelle 4-40: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Resultate der Studie TED-C13-003

Dosierung	Statistik	Vc/F	CL/F	K _a	T _{1/2}	C _{max}	AUC _{0-τ}	C _{min,ss}	C _{max,ss}	T _{max,ss}	AUC _{0-τ,ss}
Teduglutid		(L)	(L/h)	(1/h)	(h)	(ng/mL)	(ng.h/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(h)	(ng.h/mL)
0,0125 mg/kg	N	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
	Mittelwert	3,4	6,6	0,4	0,3	10,2	32,9	0,0	10,2	0,9	32,9
	SD	5,1	2,0	0,1	0,3	2,2	11,4	0,0	2,2	0,6	11,4
	Min	0,7	4,7	0,3	0,1	8,1	22,5	0,0	8,1	0,6	22,5
	Median	1,0	5,8	0,4	0,1	9,3	27,4	0,0	9,3	0,7	27,4
	Max	16,4	11,3	0,5	1,0	14,2	53,1	0,0	14,2	2,3	53,2
	CV%	152,7	30,5	13,5	109,4	21,7	34,7	266,3	21,7	59,4	34,7
0,025 mg/kg	N	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0
	Mittelwert	3,6	7,2	0,4	0,3	17,9	65,7	0,0	17,9	1,1	65,7
	SD	3,8	2,0	0,1	0,2	5,1	13,5	0,0	5,0	0,4	13,5
	Min	1,0	4,2	0,3	0,1	12,3	46,3	0,0	12,3	0,7	46,3
	Median	2,6	7,4	0,3	0,2	15,8	62,6	0,0	15,8	1,0	62,6
	Max	15,2	11,4	0,5	0,9	25,7	96,3	0,1	25,7	2,3	96,4
	CV%	106,9	27,6	25,0	71,1	28,2	20,5	140,0	28,1	40,6	20,6
0,05 mg/kg	N	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
	Mittelwert	2,4	7,3	0,4	0,2	31,7	114,0	0,0	31,7	0,9	114,0
	SD	2,4	1,9	0,1	0,1	11,8	30,5	0,0	11,8	0,3	30,4
	Min	0,8	4,5	0,2	0,1	18,8	79,2	0,0	18,8	0,6	79,3
	Median	1,9	7,2	0,3	0,2	30,7	106,0	0,0	30,8	0,8	106,0
	Max	10,7	11,2	0,6	0,7	58,8	170,0	0,1	58,8	1,9	170,0
	CV%	97,8	25,4	25,0	64,2	37,4	26,7	111,5	37,3	32,1	26,6

Abkürzungen: Scheinbares zentrales Verteilungsvolumen (Vc/F), scheinbare Clearance (CL/F), Absorptionskonstante (K_a), terminale Halbwertszeit (T_{1/2}), minimale Plasmakonzentration (C_{min}), maximale Plasmakonzentration (C_{max}), Fläche unter der Kurve (AUC_{0-τ}), Zeit bis zum Erreichen des maximalen Serumspiegels (T_{max})

Quelle: CSR TED-C13-003 Tab.11-12 (13)

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Entfällt. Es lagen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Entfällt. Es wurden keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (s. Abschnitt 4.2.1).

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; 1999. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 16.04.2015. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>
3. Commission of the European Communities. Commission Decision of 11/12/2001 relating to the designation of medicinal product “[gly2] recombinant human glucagonlike peptide” as an orphan medicinal product 2001. [Zugriff am 01.07.2016] URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o077.htm>

4. European Commission. Commission Implementing Decision of 30.8.2012 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Revestive - teduglutide", an orphan medicinal product for human use 2012. [Zugriff am 01.07.2016] URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120830123903/dec_123903_en.pdf
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teduglutid 2015 Feb 19. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3118/2015-02-19_AM-RL-XII_Teduglutid_2014-09-01-D-130_TrG.pdf
6. European Commission. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision C(2012)6147(final) for "Revestive - teduglutide", an orphan medicinal product for human use 2016.
7. European Medicines Agency. Paediatric Investigation Plan Part B - E: Teduglutide([gly2] recombinant human glucagon-like peptide) Powder for Solution for Injection. EMEA Procedure Number: EMEA-000842 2009.
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population 2000. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf
9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Final Concept Paper E11(R1): Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population 2014. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11_R1_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf
10. European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development: EMA/129698/2012 2012. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129285.pdf
11. European Medicines Agency. Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development: EMA/199678/2016 2016. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf
12. European Medicines Agency. Assessment report 2016. Procedure No. EMEA/H/C/002345/II/0020.
13. NPS Pharmaceuticals Inc. TED-C13-003: A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support: Clinical Study Report 2015.
14. European Medicines Agency. Protocol Assistance Teduglutide (ALX 0600): EMA/CHMP/SAWP/359238/2010 Confidential; Procedure No.: EMEA/H/SA/420/3/2010/PA/PED/III 2010. [Zugriff am 01.07.2016]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002345/WC500132928.pdf

15. Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B und das DGEM Steering Committee. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. *Aktuel Ernährungsmed*; 2014(39:):e99–e147.
16. NPS Pharmaceuticals Inc. TED-C13-003: A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support: Clinical Study Protocol 2013.
17. 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: Aktuelle Ernährungsmedizin. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39(02):e57–e71.
18. Demehri FR, Stephens L, Herrman E, West B, Mehringer A, Arnold MA et al. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis. *Journal of pediatric surgery* 2015; 50(1):131–5.
19. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome: *Gastroenterology*. *Gastroenterology* 1999; 117(5):1043–50.
20. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L, Herzog F, Merjanian M, Olivares-Serrano N et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *The Journal of pediatrics* 2004; 145(2):157–63.
21. Petit L, Girard D, Ganousse-Mazeron S, Talbotec C, Pigneur B, Elie C et al. Weaning Off Prognosis Factors of Home Parenteral Nutrition for Children with Primary Digestive Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2016; 62: 462–468.
22. NPS Pharmaceuticals Inc. TED-C13-003: A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support: Statistical Analysis Plan 2015.
23. Nightingale J. Guidelines for management of patients with a short bowel: *Gut* 2006; 55(suppl_4):iv1–iv12.
24. Olieman JF, Penning C, Poley MJ, Utens, Elisabeth M W J, Hop WCJ, Tibboel D. Impact of infantile short bowel syndrome on long-term health-related quality of life: a cross-sectional study. *Journal of pediatric surgery* 2012; 47(7):1309–16.
25. Sanchez SE, McAteer JP, Goldin AB, Horslen S, Huebner CE, Javid PJ. Health-related quality of life in children with intestinal failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013; 57(3):330–4.
26. NPS Pharmaceuticals Inc. CSR CL0600-020: A 24-Week Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study 2011.
27. European Medicines Agency. Assessment report Revestive (teduglutide). Procedure No.: EMEA/H/C/002345 2012. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002345/WC500132928.pdf

28. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland) 2016; 35(2):247–307.
29. Deeks JJ. *Statistical algorithms in Review Manager 5* 2010.
30. NPS Pharmaceuticals Inc. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Teduglutid (Revestive®), Modul 4A, Kurzdarmsyndrom; 28.08.2014. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-632/2014-08-28_Modul4A_Teduglutid.pdf
31. Shire. Fachinformation Revestive® 5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 2016.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015*. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf
33. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0137/2015: Acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for teduglutide (Revestive) (EMA-000482-PIP01-08-M02) 2015. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500190944.pdf
34. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0245/2015: Acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for teduglutide (Revestive) (EMA-000482-PIP01-08-M03) 2015. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500199386.pdf
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“ Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom; 2009*. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm_TrG.pdf
36. Dignass A, Yilmaz K, Schulz R. *Pathophysiologie und Klinik des Kurzdarmsyndroms: Transplant Linc* 2005; 11:4–13.
37. Spencer AU, Kovacevich D, McKinney-Barnett M, Hair D, Canham J, Maksym C et al. *Pediatric short-bowel syndrome: the cost of comprehensive care. The American journal of clinical nutrition* 2008; 88(6):1552–9.
38. Kocoshis SA. *Medical management of pediatric intestinal failure. Seminars in pediatric surgery* 2010; 19(1):20–6.
39. Krawinkel MB, Scholz D, Busch A, Kohl M, Wessel LM, Zimmer K. *Chronic intestinal failure in children. Deutsches Arzteblatt international* 2012; 109(22-23):409–15.
40. Beattie LM, Barclay AR, Wilson DC. *Short bowel syndrome and intestinal failure in infants and children: Paediatrics and Child Health. Paediatrics and Child Health; 2010(10):485–91*.
41. Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP, Gabor SE, Holland-Cunz S, Kemen M, Längle F, Rayes N. *Klinische Ernährung in der Chirurgie: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE, der DGCH, der DGAI und der DGAV. Aktuel Ernährungsmed; 2013(38):e155–e197*.
42. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, Talbotec C, Revillon Y, Jan D et al. *Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients* 2007; 44(3):347–53.
43. Buchman AL. *Etiology and Initial Management of Short Bowel Syndrome: Gastroenterology* 2006; 130(2):S5–S15.

44. 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.
45. NPS Pharmaceuticals Inc. CSR CL0600-021: A Long-term, Open-label Study with Teduglutide for Subjects with Parenteral Nutrition Dependent Short Bowel Syndrome: Final Report plus Section 14 2013.
46. 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.
47. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome: *Journal of clinical gastroenterology. J Clin Gastroenterol* 2013; 47(7):602–7.
48. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001; 120(4):806–15.
49. Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. *The American journal of physiology* 1998; 275(5 Pt 1):G911-21.
50. Martin GR, Wallace LE, Sigalet DL. Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 2004; 286(6):G964-72.
51. 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.
52. O'Keefe SJ, 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.
53. NPS Pharmaceuticals Inc. CSR CL0600-004: A Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome - A 24-week double-blind, randomized, parallel group study comparing two doses of teduglutide (0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day) and placebo 2013.
54. Burrin DG, Stoll B, Jiang R, Petersen Y, Elnif J, Buddington RK et al. GLP-2 stimulates intestinal growth in premature TPN-fed pigs by suppressing proteolysis and apoptosis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 2000; 279(6):G1249-56.
55. Bartholome AL, Albin DM, Baker DH, Holst JJ, Tappenden KA. Supplementation of total parenteral nutrition with butyrate acutely increases structural aspects of intestinal adaptation after an 80% jejunoileal resection in neonatal piglets. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2004; 28(4):210-22; discussion 222-3.
56. Turner JM, Wales PW, Nation PN, Wizzard P, Pendlebury C, Sergi C et al. Novel neonatal piglet models of surgical short bowel syndrome with intestinal failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2011; 52(1):9–16.
57. Naberhuis JK, Deutsch AS, Tappenden KA. Teduglutide-Stimulated Intestinal Adaptation Is Complemented and Synergistically Enhanced by Partial Enteral Nutrition in a Neonatal Piglet Model of Short Bowel Syndrome. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2015.

58. NPS Pharmaceuticals Inc. Population PK Modeling to Support Dosing Rationale of Teduglutide in Pediatric Patients with Short Bowel Syndrome Final Report: Final Report 2015.
59. NPS Pharmaceuticals Inc. Population PK Modeling to Support Dosing Rationale of Teduglutide in Pediatric Patients with Short Bowel Syndrome: Pharmacokinetic Analysis Plan 2014.
60. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance 1996. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
61. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Clinical Trial Sponsors. Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees 2006. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127073.pdf>
62. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Sondergutachten 2012 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung; 2012. [Zugriff am 01.07.2016]. URL: http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2012/GA2012_Langfassung.pdf
63. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American journal of public health 2004; 94(3):361–6.
64. NPS Pharmaceuticals Inc. TED-C13-003: A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support: Clinical Study Protocol Version 1.0, Chapter 16.2 Subject Data Listings 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (s. Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-41 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-41 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TED-C13-003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Titel:</p> <p>“A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support” (13)</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer 12-wöchigen Behandlung mit Teduglutid, einem Analogon des humanen Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2), bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden und dauerhaft auf PE angewiesen sind.</p>
Einführung		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>Rationale:</p> <p>Das KDS ist ein sehr seltenes und komplexes Krankheitsbild, das die Folgeerscheinungen einer Reduktion der resorptiven Kapazität des Darms beschreibt. Bei dieser Form des Darmversagens kann nach ausgedehnter Darmresektion die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz mit einer konventionellen Diät nicht mehr aufrechterhalten werden. Schweregrad und Verlauf der Erkrankung werden beeinflusst durch Faktoren wie Restdarmlänge, Resektionsort, funktionelle Kapazität des Restdarms, Grunderkrankungen und Begleiterkrankungen. Malabsorption und Maldigestion durch ein KDS können zu dauerhaften massiven Veränderungen der Lebensperspektive bei den Patienten führen, z. B. durch die Notwendigkeit einer dauerhaften PE.</p> <p>Für dauerhaft auf PE angewiesene Kinder und Jugendliche besteht ein großer medizinischer Bedarf, den PE-Bedarf zu reduzieren und den Anteil enteraler Ernährung zu erhöhen, um das mit Malabsorption einhergehende eingeschränkte Wachstum zu vermeiden.</p> <p>Teduglutid ist ein 33 Aminosäuren langes, rekombinantes GLP-2-Analogon. Analog zum humanen GLP-2 begünstigt Teduglutid</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 des Darms führt.</p> <p>Bislang ist Teduglutid der einzige zur Behandlung von Erwachsenen mit KDS zugelassene Wirkstoff, um der unmittelbaren Ursache des KDS, der Reduktion der resorptiven Kapazität des Darms, entgegenzuwirken.</p> <p>Im Rahmen des pädiatrischen klinischen Studienprogramms PIP wurde das vorliegende Studiendesign mit der EMA abgesprochen, um in Ergänzung zu der Zulassung für erwachsene Patienten mit KDS eine Datengrundlage für die Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 – 17 Jahren zu erhalten.</p> <p>Studiendesign:</p> <p>Prospektive, offene, nicht randomisierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase III mit 4 Kohorten (Behandlungsgruppen).</p> <p>Die Vorbeobachtungsphase umfasste ein Screening über mindestens 2 Wochen (Visite 1), um die PE zu optimieren und die Einhaltung der Einschlusskriterien sicherzustellen. Patienten mit KDS im Alter von 1 – 17 Jahren mit einer dauerhaften, stabilen PE konnten in die Studie eingeschlossen. Jeweils 8 Patienten sollten den drei Teduglutid- Behandlungsgruppen in einem konsekutiven Vorgehen, beginnend mit der niedrigsten Dosierung, zugeordnet werden:</p> <p>Behandlungsgruppe mit aktiver Behandlung mit Teduglutid 0,0125 mg/kg Körpergewicht/Tag</p> <p>Subkutane Injektion von Teduglutid 0,0125 mg/kg Körpergewicht/Tag in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens (bei Patienten ohne Stoma), den Oberarm oder Oberschenkel über einen Zeitraum von</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12 Wochen mit den Visiten V2-V14</p> <p>Behandlungsgruppe mit aktiver Behandlung mit Teduglutid 0,025 mg/kg Körpergewicht/Tag)</p> <p>Subkutane Injektion von Teduglutid 0,025 mg/kg Körpergewicht/Tag in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens (bei Patienten ohne Stoma), den Oberarm oder Oberschenkel über einen Zeitraum von 12 Wochen mit den Visiten V2-V14</p> <p>Behandlungsgruppe mit aktiver Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag)</p> <p>Subkutane Injektion von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens (bei Patienten ohne Stoma), den Oberarm oder Oberschenkel über einen Zeitraum von 12 Wochen mit den Visiten V2-V14</p> <p>Die Patienten in den Behandlungsgruppen mit aktiver Behandlung erhielten weiterhin die Standardtherapie PE. Dies konnte im Studienverlauf wie in 4.4.2.2.1.3 (Tabelle 4-30) beschrieben, angepasst werden.</p> <p>Behandlungsgruppe mit Standardtherapie</p> <p>In der Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (PE) sollten 12 Patienten eingeschlossen werden.</p> <p>In den Wochen 12-16 schloss sich eine freiwillige Nachbeobachtungsphase mit der Abschlussvisite V15 an.</p> <p>Der Studienplan wurde in Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA) im Rahmen eines PIP erstellt (7).</p> <p>Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der ICH-Guideline E6: Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt (60).</p> <p>Die Studie ist unter NCT01952080 bei ClinicalTrials.gov eingetragen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Probanden / Patienten	
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Schriftliche Einverständniserklärung durch ein Elternteil oder einen mündigen Minderjährigen nach vorheriger Information und vor Beginn jeglicher Studien-spezifischer Prozeduren. ○ Informierte Zustimmung durch den Patienten vor Beginn jeglicher Studien-spezifischer Prozeduren (wie von IEC/IRB als zweckmäßig erachtet), wenn zutreffend. ○ KDS seit mindestens 12 Monaten vor der Screening-Visite als Ergebnis einer ausgedehnten Darmresektion (z. B. wegen nekrotisierender Enterokolitis, Dünndarm-Volvulus, intestinaler Atresie oder Gastroschisis). ○ PE-abhängiges KDS. PE liefert mindestens 30% des Kalorienbedarfs und/oder des Bedarfs an Flüssigkeit/Elektrolyten. ○ Stabile PE für mindestens drei Monate (definiert als nicht signifikant reduzierbare PE, normalerweise mit einem minimalen oder keinem Fortschritt in der enteralen Ernährung verbunden [10% oder weniger Änderung in PE oder Verbesserung der Ernährung] vor Erhebung des Ausgangswertes, auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes. ○ Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen medizinisch akzeptable Methoden der Geburtenkontrolle während und 30 Tage nach der Behandlungszeit verwenden. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Segmentale Transversoenteroplastik oder Durchführung jedes anderen Darmverlängerungsverfahrens innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite. ○ Evidenz einer klinisch signifikanten unbehandelten intestinalen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Obstruktion oder aktiven Stenose.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Instabile Absorption aufgrund zystischer Fibrose, unbehandelten Morbus Hirschsprung oder bekannten DNA-Anomalien (d. h. familiäre adenomatöse Polyposis, Fanconi-Syndrom). ○ Radiographische oder manometrische Evidenz für Pseudo-Obstruktion oder schweres bekanntes Motilitätsstörungen-Syndrom, einschließlich andauernde, schwere Gastroschisis-bezogene Motilitätsstörungen. ○ Evidenz einer klinisch signifikanten Obstruktion nach Maßgabe einer Kontrast-Radiographie des oberen Gastronintestinaltrakts innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening ○ Großer gastrointestinaler, chirurgischer Eingriff innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Einfügen einer Magensonde oder ein endoskopisches Verfahren waren erlaubt). ○ Instabile Herzerkrankung, angeborene Herzkrankheit oder Zyanose, mit Ausnahme von Patienten, die sich der Beseitigung eines ventrikulären oder arteriellen Vorhofseptumdefekts unterzogen hatten. ○ Krebs-Historie oder eine klinisch signifikante lymphoproliferative Erkrankung. Nicht eingeschlossen waren reseziertes kutanes basales oder Plattenepithelkarzinom oder ein <i>in situ</i> nicht-aggressiver und chirurgisch entfernter Krebs. ○ Schwangere oder stillende Frauen. ○ Die Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem experimentellen Medikament innerhalb von einem Monat oder eine experimentelle Antikörperbehandlung innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite oder gleichzeitige Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem experimentellen Medikament, das die Sicherheit von Teduglutid beeinträchtigt hätte. ○ Frühere Einnahme von nativem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>GLP-2 und GLP-1-Analogen oder menschlichem Wachstumshormon innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Frühere Einnahme von oralem oder i.v. Glutamin, Oktreotid oder Dipeptidylpeptidase IV-Inhibitoren innerhalb von 3 Monaten vor der Screening-Visite. ○ Frühere Einnahme von Teduglutid. ○ Patienten mit aktivem Morbus Crohn, die mit Biologika (z. B. Antitumor-Nekrose-Faktor oder Natalizumab) innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite behandelt worden waren. ○ Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, die eine dauerhafte systemische immunsupprimierende Therapie benötigten, die während der letzten drei Monate vor der Screening-Visite begonnen oder geändert wurde. ○ Mehr als drei Krankenhauseinweisungen innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite, die auf KDS oder PE zurückzuführen waren (z. B. Kathethersepsis, Blutgerinnsel, Darmverschluss, schwere Wasser- und Elektrolytstörungen). ○ Ungeplante Krankenhauseinweisung innerhalb eines Monats vor dem Screening (24 Stunden Beobachtung oder Ersatz/Instandsetzen eines Zentralzugangs in einem sonst stabilen Patienten waren erlaubt). ○ Körpergewicht < 5 Perzentile für Alter oder < 10 kg. ○ Zeichen einer aktiven schweren oder instabilen, klinisch signifikanten Leberfunktionsstörung, nachgewiesen durch einen der Laborparameter bei der Screening-Visite: <ul style="list-style-type: none"> a. Gesamt-Bilirubin \geq 2-fach über dem normalen oberen Grenzwert (ULN) b. Aspartat Aminotransferase \geq 5x ULN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c. Alanin Aminotransferase $\geq 5x$ ULN</p> <p>Für Patienten mit Gilbert's Erkrankung:</p> <p>d. Indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin $\geq 2x$ ULN</p> <p>○ Anzeichen einer kontinuierlichen, aktiven oder instabilen, klinisch signifikanten Nierenfunktionsstörung, die sich bei der Screening-Visite durch eine der folgenden Laborwerte zeigt:</p> <p>a. Kreatinin im Serum $\geq 2x$ ULN</p> <p>b. Kreatininclearance < 50 mL/min*</p> <p>*Nur zutreffend auf Patienten mit einer Kreatininclearance-Historie < 50 mL/min, die für eine Studienteilnahme einen Wert > 50 mL/min haben mussten.</p> <p>○ Eltern und/oder Patienten mit fehlender Adhärenz zu den Studien-Visiten oder anderen Protokoll-Erfordernissen aufgrund fehlenden Verständnisses oder Bereitschaft.</p> <p>○ Instabile, klinisch signifikante Pankreas- oder Gallenerkrankungen.</p> <p>○ Jegliche Erkrankungen oder Gesundheitszustände in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko darstellten und den Studienabschluss oder die Studienausswertung beeinträchtigen konnte.</p> <p>○ Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen:</p> <p>a. KDS-abhängig: Andauernde Strahlenenteritis oder Vorhandensein von geschädigtem enteralem Gewebe aufgrund von Strahlenenteritis; Zöliakie; refraktäre oder tropische Sprue; Pseudoobstruktion</p> <p>b. Gastrointestinales System: Aktive entzündliche Darmerkrankung, die dauerhafte systemische Immunsuppressiva-Therapie erfordert und die neu begonnen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder in den letzten drei Monaten geändert wurde; Tufting- oder Autoimmun-Enteropathie oder Defekte der Mikrozotten Architektur; unbehandelte prä-maligne oder maligne Veränderungen bei einer Koloskopie mit Biopsie oder Polypektomie; bekannte, unbehandelte Polyposis (d. h. familiäre, adenomatöse Polyposis, Peutz-Jeghers Syndrom, Turcot Syndrom, juveniles Polyposis Syndrom, Cowden Erkrankung, Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrom, Gardner Syndrom, Cronkhite-Kanada Syndrom, Eversmeyerous Polyp); geplante intestinale oder andere größere Operation innerhalb des Zeitrahmens der Studie; chronische aktive Pankreatitis; Cholezystitis</p> <p>c. Immunsystem: Geschwächtes Immunsystem (z. B. erworbenes Immundefektsyndrom, schwerer kombinierter Immundefekt), Hypersensitivität oder Allergie gegen Teduglutid oder seine Bestandteile oder GLP-2</p> <p>d. Psychiatrisch: Alkohol- oder Drogenmissbrauch im vergangenen Jahr; schwere, unkontrollierte psychiatrische Erkrankung</p> <p>e. Allgemein: Signifikant aktive, unkontrollierte, unbehandelte systemische Erkrankungen (z. B. kardiovaskuläres, respiratorisches, renales, Infektions-, endokrines, hepatisches oder zentralnervöses System)</p>
3b	Rekrutierung der Probanden / Patienten (Stichprobennahme, Studienorte)	Die Studie wurde in 17 Studienzentren in zwei Ländern durchgeführt (Anzahl Zentren je Land): USA (16 Zentren), Vereinigtes Königreich (ein Zentrum)
3c	Setting der Rekrutierung (Vorgehensweise)	Zur Optimierung der Ergebnisqualität wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Patienten oder deren Eltern zwischen den geplanten Visiten telefonisch kontaktiert und dabei auch Daten zur Sicherheit erhoben.
3d	Setting und Datensammlung (Studienorganisation)	Ein unabhängiges Board (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) wurde in Übereinstimmung mit der FDA Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees (March 2006) etabliert (61). Es bestand aus vier geschulten Ärzten und einem Statistiker.
4	Studienorganisation	
4a	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Die Studie umfasste eine Vorbeobachtungsphase und eine 12-wöchige Behandlungsphase. Teduglutid 0,0125, 0,025 oder 0,05 mg/kg/Tag wurde einmal täglich morgens subkutan in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens (bei Patienten ohne Stoma), den Oberarm oder Oberschenkel gespritzt. Die jeweilige Injektion sollte ungefähr zur selben Tageszeit verabreicht werden. Bei Vergessen sollte die Injektion so schnell wie möglich nachgeholt und zur Folgeinjektion ein mindestens 12-stündiger Abstand eingehalten werden.</p> <p>Vorbeobachtungsphase</p> <p>Vor dem Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einverständniserklärung <p>Screening (≥ -14 Tage; Visite V1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien • Erhebung demographischer Basisdaten • Erhebung der Patientenhistorie (einschließlich KDS) • Körperliche Untersuchung • Evaluierung PE und ggf. Anpassung • UE • Weitere Prozeduren (Details im CSR Tabelle 9-2, Seite 49-51) <p>12-wöchige Behandlungsphase (Visiten V2-V14)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss (V2) • Ggf. PE-Anpassung • UE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Prozeduren (Details im CSR Tabelle 9-2, Seite 49-51) <p>Therapiestart mit Teduglutid 0,0125 mg/kg Körpergewicht/Tag, konsekutiv gefolgt von Teduglutid 0,025 mg/kg Körpergewicht/Tag und Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag.</p> <p>Eine weitere Behandlungsgruppe erhielt PE als Standardtherapie.</p> <p>Die erste subkutane Injektion wurde unter Aufsicht des Prüfarztes oder eines Beauftragten vorgenommen und der Patient danach mindestens vier Stunden auf hypersensible Reaktionen beobachtet.</p> <p>Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation von maximal zehn Tagen im Verlauf der Studiendauer war erlaubt.</p> <p>Alle Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, wurden auf freiwilliger Basis vier Wochen nachbeobachtet (Visite 15 in Woche 16). Patienten, die die Studie vorzeitig verließen, wurden der Abschlussvisite V14 unterzogen.</p> <p>Protokolländerungen</p> <p>Zum Originalstudienprotokoll vom 02.07.2013 gab es drei Protokolländerungen (13, 16):</p> <p>Protokolländerung V2.0 vom 31.01.2014 (Amendment 1)</p> <p>Wesentliche Änderungen, nur für Großbritannien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhöhung der Beobachtungszeit nach der ersten subkutanen Injektion auf vier Stunden, um die Überwachung von Überempfindlichkeitsreaktionen zu ermöglichen. 2. Ergänzung der Definition der tatsächlichen Abstinenz bei Frauen im gebärfähigen Alter, um den Studienanforderungen gerecht zu werden. <p>Protokolländerung V3.0 vom 26.02.2014 (Amendment 2)</p> <p>Wesentliche Änderungen, nur für Schweden: (Hinweis: Die Studie wurde in Schweden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht initiiert)</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Hinzufügen einer Rationale für das Studiendesign, um Risiko/Nutzen-Informationen für die Unterstützung durch PE in Bezug auf das Protokolldesign zur Verfügung zu stellen. 4. Hinzufügen zusätzlicher Visiten zur weiteren Überwachung der Sicherheit nach Behandlungsende und vor Studienende in drei aufeinanderfolgenden Wochen. 5. Hinzufügen einer Anleitung für die Nachbeobachtungsphase, um sicherzustellen, dass die Patienten wieder auf ihre vorherige Standardbehandlung eingestellt wurden. 6. Hinzufügen eines Zeitrahmens von fünf Jahren zum Ausschlusskriterium Nr. 8 in Bezug auf eine Krebs-Historie oder eine klinisch signifikante lymphproliferative Erkrankung. 7. Verlängerung der Aufbewahrungspflicht für die Studiendokumentation auf 10 Jahre. <p>Übernahme der lokalen Änderungen der Amendments 1 und 2 für alle Studienzentren.</p> <p>Protokolländerung V4.0 vom 11.07.2014 (Amendment 3)</p> <p>Wesentliche Änderungen, für alle Studienzentren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erläuterung des Einschlusskriteriums Nr. 5, um eine weitere spezifische Definition für eine stabile PE zu liefern. 2. Erläuterung des Ausschlusskriteriums Nr. 17, um weitere Details zu Krankenhauseinweisungen vor Studienbeginn zu liefern. 3. Erläuterung der Lagerbedingungen der Studienmedikation. 4. Einschluss von Details zur Unterbrechung der Studienmedikation und zur Studienbeendigung in das Studienprotokoll.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Studienziel	
5a	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer 12-wöchigen Behandlung mit Teduglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren mit KDS, die dauerhaft auf PE angewiesen sind, nachzuweisen.</p> <p>Teduglutid, ein Analogon des humanen GLP-2, ist indiziert zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren mit KDS. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.</p> <p>Fragestellung</p> <p>Ist die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden und von PE abhängen, mit Teduglutid 0,0125, 0,025 oder 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag für 12 Wochen im Vergleich zu einer Behandlung mit der Standardtherapie PE alleine wirksam, sicher und verträglich?</p> <p>Hypothese</p> <p>Teduglutid ist eine wirksame und sichere Therapie zur Behandlung des KDS bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden und dauerhaft von PE abhängig sind.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)</p> <p>Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)</p> <p>Absolute und prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs in Stunden pro Tag</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Tagen</p> <p>Patienten mit vollständig abgesetzter PE</p> <p>Absolute und prozentuale Änderung des wöchentlichen EN-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende</p> <p>Absolute und prozentuale Änderung des wöchentlichen EN-Bedarfs [Kalorien] vom Ausgangswert zum Behandlungsende</p> <p>Abnahme PE (Kalorien und Volumen)</p> <p>48- und 72-Stunden orale Flüssigkeitsaufnahme und Urinausscheidung</p> <p>Stomaausscheidung/Stuhlbalance</p> <p>Urinausscheidung (mL/Tag)</p> <p>Gewichtszunahme oder -stabilisierung und Körpergröße</p> <p>Änderung der Citrullin-Werte in Woche 12 (oder zum Behandlungsende) im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Absolute Änderung der PE vier Wochen nach Behandlungsende im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Prozentuale Änderung der PE vier Wochen nach Behandlungsende im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Änderung der PE drei und sechs Monate nach Behandlungsende im Vergleich zum Ausgangswert bei Patienten mit Teduglutid-Antikörpern</p> <p>Sicherheitsparameter</p> <p>Gesamtmortalität</p> <p>Art und Häufigkeit von UE</p> <p>Therapieabhängige UE</p> <p>Schwerwiegende UE</p> <p>Schwerwiegende therapieabhängige UE</p> <p>(Schwerwiegende) UE, die zum Studienabbruch führten</p> <p>UE von speziellem Interesse</p> <p>Klinische Laborparameter (Balance der Elektrolyte und Glukose)</p> <p>Elektrokardiogramm (EKG)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Koloskopie/Darmspiegelung</p> <p>Teduglutid-Antikörper</p> <p>Test auf okkultes Blut im Stuhl</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Körperliche Untersuchung</p> <p>Beurteilung der Begleitmedikation</p> <p>Vitalparameter und Körpergewicht</p> <p>UE wurden als therapieabhängig erachtet, wenn eine Korrelation zur Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte.</p> <p>Pharmakokinetik</p> <p>Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC)</p> <p>Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-t})</p> <p>Maximale Plasmakonzentration (Resorption) (C_{max})</p> <p>Zeit bis zu C_{max} (t_{max})</p> <p>Terminale Halbwertszeit (t_{1/2λz})</p> <p>Scheinbare Clearance (CL/F)</p> <p>Scheinbares Verteilungsvolumen (V_{λz}/F)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)	<p data-bbox="898 275 1153 309">Erhebungszeitpunkte</p> <p data-bbox="898 342 1410 544">Alle Erhebungen erfolgten in einem standardisierten Vorgehen zu vorgegebenen Zeiten. In Abhängigkeit von sicherheitsrelevanten Aspekten erfolgte ein zeitlich konsekutiver Einschluss in die Behandlungsgruppen mit aktiver Behandlung:</p> <ul data-bbox="898 577 1410 1888" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="898 577 1410 880">• Überprüfen akkumulierender Studiendaten auf sicherheitsrelevante Aspekte nach 28 Tagen in der Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,0125 mg/kg/Tag. Es durften bei mindestens sechs Patienten keine Sicherheitsbedenken bestehen, bevor die Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,025 mg/kg/Tag initiiert wurde. <li data-bbox="898 913 1410 1305">• Überprüfen akkumulierender Studiendaten auf sicherheitsrelevante Aspekte nach 28 Tagen in der Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,025 mg/kg/Tag. Es durften bei mindestens sechs Patienten keine Sicherheitsbedenken bestehen, bevor die Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag initiiert wurde. Es wurden auch Daten in der Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,0125 mg/kg/Tag erhoben. <li data-bbox="898 1350 1410 1585">• Überprüfen akkumulierender Studiendaten auf sicherheitsrelevante Aspekte nach 28 Tagen in der Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag. Es wurden auch Daten in den anderen beiden Teduglutid Behandlungsgruppen erhoben. <li data-bbox="898 1619 1410 1888">• Patienten, die in die Behandlungsgruppe mit der Standardtherapie eingeschlossen wurden, konnten unter Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien in der zuletzt initiierten Behandlungsgruppe aufgenommen werden, nachdem sie eine weitere Einverständniserklärung unterzeichnet hatten. <p data-bbox="898 1921 1337 1955">Es lagen keine Sicherheitsbedenken des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unabhängigen, geschulten DSMB vor.</p> <p>Erhebung von Parametern zur Ermittlung der pharmakodynamischen Wirksamkeitsendpunkte:</p> <p>Visiten V1 - V15</p> <p>Erhebung pharmakokinetischer Parameter:</p> <p>Visiten V2 und V6</p> <p>Erhebung von Sicherheitsparametern:</p> <p>Visiten V1 - V15</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der weiteren erhobenen Parameter findet sich im Studienbericht in Tabelle 9-2.</p> <p>Es gab keine Zwischenanalysen.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch eines Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung zum Studienabbruch durch das DSMB in Absprache mit dem Sponsor bei <ul style="list-style-type: none"> ○ Entzug der Einverständniserklärung oder der Zustimmung ○ Übereinkunft, dass eine weitere Studienteilnahme nicht zum Wohle des Patienten erfolgt ○ Nicht-erfüllen aller Einschlusskriterien oder Zutreffen eines Ausschlusskriterium ○ Fehlender Adhärenz nach Einschätzung des Prüfarztes ○ Möglicherweise mit der Studienmedikation assoziierten SUE und fehlender Verbesserung des Symptoms nach Behandlung. ○ Auftreten von UE nach Einschätzung des Prüfarztes ○ Mit der Studienmedikation assoziierte Hypersensibilität ○ Administrative Gründe • Patient entwickelt UE von speziellem Interesse mit Ausprägung Grad 3 oder höher oder ein SUE von speziellem Interesse mit Ausprägung Grad 3 oder 4.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch auf Studienebene</p> <p>Das DSMB konnte den Studienabbruch empfehlen, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 Patienten unter Teduglutid dasselbe UE von speziellem Interesse mit Grad 3 entwickelten oder • 1 Patient ein UE von speziellem Interesse mit Grad 4, das Teduglutid oder nicht der zugrundeliegenden Krankheit zuzuschreiben war, entwickelte. <p>Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.</p>
6c	Ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es gab keine Power Berechnungen. Die Bestimmung der Fallzahl, die zwischen 24 und 36 Patienten liegen sollte, war der kleinen Patientenpopulation und der Durchführbarkeit der Studie geschuldet.</p> <p>Pro Teduglutid-Behandlungsgruppe sollten acht Patienten und in die Behandlungsgruppe mit Standardtherapie 12 Patienten eingeschlossen werden.</p>
8	Zuordnungsmethode	
8a	Zuordnungseinheit	In die Studie wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren mit KDS, die dauerhaft von PE abhängen, eingeschlossen.
8b	Zuordnungsmethode (z. B. Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
8c	Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	
9a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Probanden / Patienten oder diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren nicht verblindet.
10	Analyseeinheit	
10a	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
10b	Analytische Methode (wenn die Analyseeinheit von der Zuordnungseinheit differiert)	Nicht zutreffend.
11	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Intention-to-treat (ITT)-Population Die ITT-Population umfasste alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p>Sicherheits-Population Die Sicherheits-Population entsprach der ITT-Population.</p> <p>Per-Protocol (PP)-Population Alle Patienten der ITT-Population, die die Studie ohne größere Protokollverletzungen beendet hatten. Die PP-Population wurde ausgewertet, um zusätzliche Aussagen zur Wirksamkeit/Pharmakodynamik zu erhalten.</p> <p>Statistischer Analyseplan Der statistische Analyseplan (SAP), Version 0.21, wurde am 03.02.2015, das Protokoll dazu am 11.07.2014 erstellt. Die Berechnungen erfolgten mit SAS (Version 9.2 oder jünger).</p> <p>Generelle Methodik Die Ergebnisse wurden für jede der Behandlungsgruppen zusammengefasst. Zudem wurden die Ergebnisse aller Teduglutid-Behandlungsgruppen zusammengefasst. Kontinuierliche Variablen inklusive solcher, die mit einer diskreten Skala erfasst wurden, wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik dargestellt (Anzahl Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Maximum, Minimum). Für kategoriale Variablen wurde die Anzahl der Patienten und Prozentsätze dargestellt. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden für die ITT- und die PP-Population durchgeführt.</p> <p><u>Wirksamkeits- (Pharmakodynamik) PD-/Pharmakokinetik (PK)-Analysen</u> Alle Analysen wurden mit der ITT-Population durchgeführt. Die Wirksamkeits-/PD-Analysen wurden zudem mit der PP-Population als sekundäre Population durchgeführt.</p> <p><u>Wirksamkeits-/ (PD-)Analysen</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Analysen der PE und EN basierten auf zwei Datenquellen, den Tagebucheintragungen der Patienten und den Verschreibungsdaten der Prüfarzte. • Daten aus den Tagebüchern wurden vom Klinikpersonal in standardisierter Form in die klinische Datenbank übertragen. • Unstimmigkeiten im Zuge der Datenvalidierung führte zu Rückfragen, die zeitnah vom Studienzentrum geklärt wurden. • Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten <p>Das Fehlen von maximal zwei der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte im Tagebuch war erlaubt, ansonsten Klassifikation als „fehlend“. Ausnahme stellte ein fehlender Ausgangswert dar, der aus allen Tagebucheintragungen vor Therapiestart ermittelt wurde.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Sicherheits-Population entsprach der ITT-Population • Darstellung von <ul style="list-style-type: none"> ○ Ue und SUE ○ Mit der Studienmedikation assoziierten UE (Definition: Start mit Einnahme der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis) ○ Mit der Studienmedikation assoziierten SUE ○ UE, die zu Tod oder Beendigung oder Unterbrechung der Studie führten ○ UE von speziellem Interesse mittels deskriptiver Statistik. • Imputation fehlender Werte nur für UE, um zu ermitteln, ob sie mit der Studienmedikation assoziiert waren und den Status der früheren oder Begleitmedikation. Dabei war die folgende Hierarchie einzuhalten ((1.) Datum des UE oder Start der Behandlung; (2.) Stopp der Behandlung) • Erfassung von Laborparametern • Vitalzeichen, Elektrokardiogramm, orale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>48-Stunden-Aufnahme von Flüssigkeiten, Urin-Volumen und körperliche Untersuchung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von Teduglutid-Antikörpern • Frühere Medikation und Begleitmedikation <p>Pharmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) • Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-t}) • Maximale Plasmakonzentration (Resorption; C_{max}) • Zeit bis zu C_{max} • Terminale Halbwertszeit (t_{1/2λz}) • Scheinbare Clearance (CL/F) • Scheinbares Verteilungsvolumen (V_{λz}/F)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Zusätzlich verwendete statistische Methoden	Nicht zutreffend
11c	Falls relevant, Imputation von Daten	<p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Imputation fehlender Werte nur für therapieabhängige UE und den Status der früheren oder Begleitmedikation. Dabei war die folgende, im Statistischen Analyseplan (22) auf den Seiten 26-27 im Detail dargestellte Hierarchie einzuhalten: (1.) Datum des UE oder Start der Behandlung; (2.) Stopp der Behandlung
11d	Statistische Software oder Programme	SAS (Version 9.2 oder jünger)
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Screening von Patienten/Probanden im Alter von 1-17 Jahren: N=54</p> <p>In die Studie eingeschlossen: N=42, davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teduglutid 0,0125 mg/kg Körpergewicht/Tag: N=8 Teduglutid 0,025 mg/kg Körpergewicht/Tag: N=14 Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag: N=15 Standardtherapie: N=5 <p>Behandlung abgebrochen: N=2 Behandlung beendet: N=39 ITT-Population: N=42 PP-Population N=39</p>
13	Rekrutierung (Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der Nachbeobachtung)	<p>Beginn der Studie: 14. November 2013 (Erster Patient zur ersten Visite)</p> <p>Ende der Studie: 09. Januar 2015 (Letzter Patient zur letzten Visite)</p>
14	Charakteristika der Probanden / Patienten	
14a	Demographische Basisdaten und klinische Charakteristika	<p>Die Beschreibung der demographischen Basisdaten und klinischen Charakteristika der Studienpopulation wurde entsprechend der Vorgaben des Studienprotokolls durchgeführt. Darüber hinaus gehende Charakteristika sind in Table 14.1.3.1 des Studienberichtes gelistet.</p> <p>Die meisten Patienten waren Kaukasier (33/42 Patienten, 78,6%), was relevant für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Population ist. 66,7% der Patienten waren Jungen (28/42)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 52,4% waren zwischen 1 und 3 Jahre alt (22/42). Das Durchschnittsalter lag bei 4,4 Jahren und schloss Patienten im Alter von 1 bis 14 Jahre ein.</p> <p>ITT-Population Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (N=5) Behandlungsgruppe mit 0,0125 mg/kg/Tag Teduglutid (N=8) Behandlungsgruppe mit 0,025 mg/kg/Tag Teduglutid (N=14) Behandlungsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid (N=15)</p> <p>Alter Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (n=5) Durchschnitt (Jahre) (SD) 2,2 (0,5) Median 2,0 Min-Max (2-3)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,0125 mg/kg/Tag Teduglutid (n=8) Durchschnitt (Jahre) (SD) 5,1 (4,55) Median 3,0 Min-Max (1-14)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,025 mg/kg/Tag Teduglutid (n=14) Durchschnitt (Jahre) (SD) 4,6 (3,4) Median 4,0 Min-Max (1-14)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid (n=15) Durchschnitt (Jahre) (SD) 4,3 (3,2) Median 4,0 Min-Max (1-14)</p> <p>Geschlecht Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (n=5) Männlich n (%) 3 (60,0) Weiblich n (%) 2 (40,0)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,0125 mg/kg/Tag Teduglutid (n=8) Männlich n (%) 6 (75,0) Weiblich n (%) 2 (25,0)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,025 mg/kg/Tag Teduglutid (n=14)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Männlich n (%) 11 (78,6) Weiblich n (%) 3 (21,4)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid (n=15) Männlich n (%) 8 (53,3) Weiblich n (%) 7 (46,7)</p> <p>Ethnizität Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (n=5) Weiße (Kaukasier) n (%) 3 (60,0) Farbige n (%) 1 (20,0) Asiaten n (%) 1 (20,0) Andere n (%) 0 (0,0) Nicht zutreffend n (%) 0 (0,0)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,0125 mg/kg/Tag Teduglutid (n=8) Weiße (Kaukasier) n (%) 6 (75,0) Farbige n (%) 2 (25,0) Asiaten n (%) 0 (0,0) Andere n (%) 0 (0,0) Nicht zutreffend n (%) 0 (0,0)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,025 mg/kg/Tag Teduglutid (n=14) Weiße (Kaukasier) n (%) 11 (78,6) Farbige n (%) 1 (7,1) Asiaten n (%) 0 (0,0) Andere n (%) 1 (7,1) Nicht zutreffend n (%) 1 (7,1)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid (n=15) Weiße (Kaukasier) n (%) 13 (86,7) Farbige n (%) 1 (6,7) Asiaten n (%) 1 (6,7) Andere n (%) 0 (0,0) Nicht zutreffend n (%) 0 (0,0)</p> <p>Körpergröße (Ausgangswert) Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (n=5) Durchschnitt in cm (SD) 88,9 (5,0) Median 92,0 Min-Max (81,5-93,0)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,0125 mg/kg/Tag Teduglutid (n=6) Durchschnitt in cm (SD) 105,6 (29,3) Median 95,0 Min-Max (80,0-157,5)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,025 mg/kg/Tag Teduglutid (n=14) Durchschnitt in cm (SD) 104,5 (21,8)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Median 99,8 Min-Max (81,2-160,5)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid (n=15) Durchschnitt in cm (SD) 101,2 (15,6) Median 99,3 (Min-Max) (77,6-145,0)</p> <p>Körpergewicht (Ausgangswert) Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (n=5) Durchschnitt in kg (SD) 12,9 (1,6) Median 12,2 Min-Max (10,9-14,6)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,0125 mg/kg/Tag Teduglutid (n=8) Durchschnitt in kg (SD) 19,9 (13,4) Median 13,0 Min-Max (10,3-48,0)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,025 mg/kg/Tag Teduglutid (n=14) Durchschnitt in kg (SD) 18,8 (9,0) Median 16,7 Min-Max (10,7-45,1)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid (n=15) Durchschnitt in kg (SD) 16,9 (6,6) Median 16,0 Min-Max (10,4-38,7)</p> <p>BMI (Ausgangswert) Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (n=5) Durchschnitt in kg/m² (SD) 16,3 (1,7) Median 16,8 Min-Max (14,3-18,4)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,0125 mg/kg/Tag Teduglutid (n=6) Durchschnitt in kg/m² (SD) 15,8 (1,9) Median 15,4 (13,8-19,4) Min-Max</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,025 mg/kg/Tag Teduglutid (n=14) Durchschnitt in kg/m² (SD) 16,4 (1,2) Median 16,2 (14,8-18,2) Min-Max</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teduglutid (n=15) Durchschnitt in kg/m² (SD) 16,0 (1,2) Median 15,9 Min-Max (14,3-18,4)</p> <p>Z-Wert Körpergewicht (Ausgangswert) Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (n=5) Durchschnitt (SD) 0,18 (0,79) Median 0,52 Min-Max (-0,69-1,1)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,0125 mg/kg/Tag Teduglutid (n=6) Durchschnitt (SD) 0,84 (0,83) Median -0,80 Min-Max (-1,90-0,04)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,025 mg/kg/Tag Teduglutid (n=9) Durchschnitt (SD) -0,05 (0,85) Median -0,30 Min-Max (-0,90-1,76)</p> <p>Behandlungsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag Teduglutid (n=13) Durchschnitt (SD) 0,03 (0,75) Median -0,14 Min-Max (-1,00-1,24)</p> <p>Eine detaillierte Charakterisierung der Studienpopulationen findet sich zudem in Tabelle 4-26.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Vergleich von Basisdaten im Rahmen von Präventionsforschung	Nicht zutreffend.
14c	Vergleich von Basisdaten von Lost-To-Follow-Up Patienten mit denen von Patienten, die die Studie beendeten	Nicht zutreffend.
14d	Vergleich von Basisdaten der Studienpopulation mit denen der Zielpopulation	Die Studienpopulation entsprach der Zielpopulation, für die Teduglutid zugelassen wurde.
15	Basisdaten-Äquivalenz: Daten zur Äquivalenz der Studiengruppen und statistische Methoden zur Kontrolle der Basisdaten-Unterschiede	Nicht zutreffend.
16	Anzahl ausgewerteter Probanden / Patienten	
16a	Anzahl ausgewerteter Probanden / Patienten (in absoluten Zahlen)	Es wurden die Daten aller Studienteilnehmer ausgewertet: ITT-Population: N=42 Ausschluss von 3 Patienten in der PP-Population (N=39) Behandlungsgruppe mit Standardtherapie: N=0 Behandlungsgruppe mit 0,0125 mg/kg/Tag: N=1 Behandlungsgruppe mit 0,025 mg/kg/Tag: N=1 Behandlungsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag: N=1
16b	Analysemethode (z. B. Intention-to-treat)	ITT als primäre Analysemethode PP als sekundäre Analysemethode
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	
17a	Zusammenfassung der Ergebnisse primärer und sekundärer Zielkriterien (Effektgröße, KI)	Die folgenden Wirksamkeitsendpunkte sind von der EMA im EPAR beschrieben (12) Primärer Wirksamkeitsendpunkt Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe waren am Behandlungsende neun Responder (60,0%), in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Responder (0,0%) bei weitgehend vergleichbaren Studienpopulationen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Peto-OR 10,00, 95%-KI 1,38; 72,67, $P = 0,02$). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte Patienten mit einer mindestens 20%igen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende</p> <p>In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe waren am Behandlungsende sieben (46,7%) Responder, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Responder (0,0%) bei weitgehend vergleichbaren Studienpopulationen. Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 7,02, 95%-KI 0,89; 55,53, $P = 0,06$).</p> <p>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende</p> <p>In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe hatten fünf Patienten (33,3%) mindestens einen infusionsfreien Tag dazugewonnen, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Patient (0,0%). Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 5,41, 95%-KI 0,55; 52,83, $P = 0,15$).</p> <p>Patienten mit einer um mindestens zwei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende</p> <p>In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe hatten Behandlungsphase fünf Patienten (33,3%) mindestens zwei infusionsfreie Tage dazugewonnen, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Patient (0,0%). Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 5,41, 95%-KI 0,55; 52,83, $P = 0,15$).</p> <p>Patienten mit einer um mindestens drei Tage pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe hatten am Ende der 12-wöchigen Behandlungsphase drei Patienten (20,0%) mindestens drei infusionsfreie Tag dazugewonnen, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen kein Patient (0,0%). Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 4,44, 95%-KI 0,28; 70,31, $P = 0,29$).</p> <p>Patienten mit vollständig abgesetzter PE</p> <p>Der klinisch relevanteste Endpunkt, das vollständige Absetzen der PE, wurde in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe von 20,0% der Patienten (drei von 15 Patienten) erreicht, in der Standardtherapie-Gruppe dagegen von keinem Patienten. Es wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber der Standardtherapie ermittelt (Peto-OR 4,44, 95%-KI 0,28; 70,31, $P = 0,29$).</p> <p>Absolute Änderung des täglichen Zeitbedarfs [h] für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende</p> <p>Bis zum Behandlungsende verringerte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Standardtherapie-Gruppe 12,08 h/Tag; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 12,38 h/Tag) der absolute tägliche Zeitbedarf für die PE in der Standardtherapie-Gruppe um 0,28 h/Tag (SD 1,00 h/Tag) und in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe um 3,59 h/Tag (SD 4,05 h/Tag). Die Mittelwertdifferenz (MWD) von -3,31 h/Tag zwischen beiden Gruppen war numerisch vorteilhaft für die Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (95%-KI -5,61; -1,01, $P = 0,09$).</p> <p>Prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bis zum Behandlungsende verringerte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Standardtherapie-Gruppe 12,08 h/Tag; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 12,38 h/Tag) der prozentuale tägliche Zeitbedarf für die PE in der Standardtherapie-Gruppe um 1,45% (SD 6,59%) und in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe um 30,47% (SD 34,88%). Die MWD von -29,02% zwischen beiden Gruppen war numerisch vorteilhaft für die Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (95%-KI -48,18; -9,86, $P = 0,09$).</p> <p>Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zum Behandlungsende</p> <p>Bis zum Behandlungsende erhöhte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Standardtherapie-Gruppe 7,27 L/Woche; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 7,74 L/Woche) das absolute wöchentliche Volumen in der Standardtherapie-Gruppe um 0,47 L/Woche (SD 0,67 L/Woche) und verringerte sich in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe um 2,51 L/Woche (SD 3,64 L/Woche). Die MWD von -2,98 L/Woche zwischen beiden Gruppen war numerisch vorteilhaft für die Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (95%-KI -4,98; -0,98, $P = 0,09$).</p> <p>Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zum Behandlungsende</p> <p>Bis zum Behandlungsende erhöhte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Standardtherapie-Gruppe 7,27 L/Woche; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 7,74 L/Woche) das prozentuale wöchentliche Volumen in der Standardtherapie-Gruppe um 7,66% und in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe sank es um 33,49%. Das Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten von Teduglutid (MW-Veränderung -41,15%; 95%-KI -62,27;</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		-20,03; $P < 0,0001$). Für die Analyse der Sicherheitsendpunkte wurde nur deskriptive Statistik angewendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
17b	Einbeziehung der Null oder negativer Ergebnisse	Nicht zutreffend.
17c	Falls relevant, Ergebnisse von präspezifizierten Kausalzusammenhängen, über die die Intervention wirken sollte	Nicht zutreffend.
18	Zusätzliche Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die Wirksamkeits-/PD-Endpunkte (absoluter Wert, prozentuale und absolute Änderung des wöchentlichen PE-Volumens und -Kalorien zum Ausgangswert, Wochen 1-12, Behandlungsende und Woche 16) wurden in der ITT-Population für diese Subgruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ätiologie der Erkrankung • Gesamt geschätzte verbleibende Dünndarmlänge (< 60 cm, ≥ 60 cm; < 40 cm, ≥ 40 cm; < 25 cm, ≥ 25 cm) • Kolon in Kontinuität (Ja/Nein) • Stoma vorhanden (Ja/Nein)
19	Unerwünschte Ereignisse	<p>Im Laufe der Studiendauer traten folgende UE auf:</p> <p>Behandlungsgruppe mit Standardtherapie (N=5) Gesamtzahl Patienten mit UE: n (%) 5 (100,0) Anzahl unerwünschter Ereignisse: 28 Gesamtzahl Patienten mit SUE: n (%) 3 (60,0) Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse: 6 Todesfälle gesamt: n (%) 0 (0,0)</p> <p>Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,0125 mg/kg/Tag (N=8) Gesamtzahl Patienten mit UE: n (%) 8 (100,0) Anzahl unerwünschter Ereignisse: 55 Gesamtzahl Patienten mit SUE: n (%) 3 (37,5) Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse: 3 Todesfälle gesamt: n (%) 0 (0,0)</p> <p>Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,025 mg/kg/Tag (N=14) Gesamtzahl Patienten mit UE: n (%) 14 (100,0) Anzahl unerwünschter Ereignisse: 92 Gesamtzahl Patienten mit SUE: n (%) 6 (42,9) Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse: 16 Todesfälle gesamt: n (%) 0 (0,0)</p> <p>Behandlungsgruppe mit Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag (N=15) Gesamtzahl Patienten mit UE: n (%) 15 (100,0)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzahl unerwünschter Ereignisse: 211 Gesamtzahl Patienten mit SUE: n (%) 8 (53,3) Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse: 15 Todesfälle gesamt: n (%) 0 (0,0)</p> <p>Im Vergleich zu den Studien mit erwachsenen Patienten mit KDS keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse aufgetreten, kein Patient brach die Studie wegen UE oder SUE ab und es wurden keine Todesfälle beobachtet.</p> <p>Detaillierte Darstellung der (S)UE in Tabellen 4-35 bis 4-37.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Diskussion		
20	Interpretation	
20a	<p>Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Hypothese, mögliche Ursachen von Bias, Genauigkeit der Anwendung und andere Limitationen der Studie)</p>	<p>Mit der vorliegenden Zulassungsstudie TED-C13-003 konnte die Hypothese bestätigt werden, dass Teduglutid eine wirksame und sichere Therapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren mit KDS ist, die dauerhaft von PE abhängen.</p> <p>Mit der nicht randomisierten Studie TED-C13-003 wurde eine Datenlage mit der Evidenzstufe II b geschaffen. Die Verwendung nicht randomisierter Studien als <i>„Nachweis der Kausalität einer Intervention bedarf einer besonderen Begründung bzw. besonderer Voraussetzungen und spezieller Qualitätsanforderungen“</i> (32). Diese sind gemäß Absprache mit der EMA für das Studiendesign durch Umsetzung der methodischen Vorgaben der International Council for Harmonisation und durch die Extrapolationsstrategie gegeben. Letztere lässt einen Schluss von den Ergebnissen der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, multinationalen, doppelblinden, pivotalen Parallelgruppen-Studie der Phase III, STEPS, mit Evidenzlevel I b für erwachsene Patienten mit KDS auf pädiatrische Patienten mit KDS zu.</p> <p>Auch wenn auf Studien- und Endpunktebene keine finale Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorgenommen werden konnte, wird aufgrund der Extrapolation zu der pivotalen randomisierten Phase III Studie STEPS mit Erwachsenen mit KDS mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene von einer hinreichend hohen Ergebnissicherheit für die vorliegende Studie ausgegangen.</p> <p>Konsistent mit den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnissen für den primären Endpunkt hatte die Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gleichgerichtete, positive Effekte auf alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte.</p> <p>Im Vergleich zu den Studien mit erwachsenen Patienten mit KDS keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse aufgetreten, kein Patient brach die Studie wegen UE oder SUE ab und es wurden keine Todesfälle beobachtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
20b	<p>Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung von präspezifizierten Kausalzusammenhängen</p>	<p>Um einer möglichen Heterogenität, die sich aus den verschiedenen zugrunde liegenden Ursachen eines KDS ergeben könnte, Rechnung zu tragen, wurden im Statistischen Analyseplan von TED-C13-003 für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte Subgruppen nach Ätiologie, Restdarmlänge, Vorhandensein von Stoma und Kolon präspezifiziert (22).</p> <p>Die PE-Änderungen in den verschiedenen ätiologischen Subgruppen unterschieden sich nicht von den Gesamtergebnissen der Behandlungsgruppen. Die Subgruppen mit einer Restdarmlänge mit Schwellenwert 25 und 40 cm sind als Teilmengen der Subgruppe mit einer Restdarmlänge mit Schwellenwert 60 cm zu sehen. Die durchschnittlichen und medianen wöchentlichen PE-Änderungen [L] waren in allen Längenkatégorien vergleichbar zu den Gesamtergebnissen der Behandlungsgruppen. Für die Parameter Stoma und Kolon konnten keine Schlussfolgerungen wegen zu kleiner Patientenzahlen gezogen werden.</p>
20c	<p>Diskussion von Chancen und Barrieren, die Intervention zu implementieren</p>	<p>Das KDS wurde auf Beschluss des G-BA vom 17.09.2009 in die Anlage 2 der Richtlinie über die ambulante Behandlung im Krankenhaus als Nr. 15 aufgenommen und damit als seltene Erkrankung im Katalog gem. § 116b (alt) Absatz 3 SGB V eingestuft (35). Nach Angaben aus dem Sondergutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen aus dem Jahr 2012 (62) wurde Stand September 2011 nur zwei Krankenhäusern eine Bestimmung nach § 116b (alt) SGB V für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit KDS erteilt. Im März 2013 hat der G-BA die Erstfassung der Richtlinie über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V (ASV-RL) beschlossen. Sie gibt den formalen Rahmen für den neuen Versorgungsbereich vor. Das KDS zählt bislang noch nicht zu den vom G-BA konkretisierten Erkrankungen.</p> <p>Das weitgehende Fehlen von zentral koordinierten, flächendeckenden Versorgungsstrukturen, wie sie beispielsweise in Frankreich seit vielen Jahren bestehen (44), wird in Deutschland erfahrungsgemäß dazu führen, dass Teduglutid zumindest anfangs nicht wenigen Patienten mit KDS vorenthalten bleiben wird, die von der Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit</p>

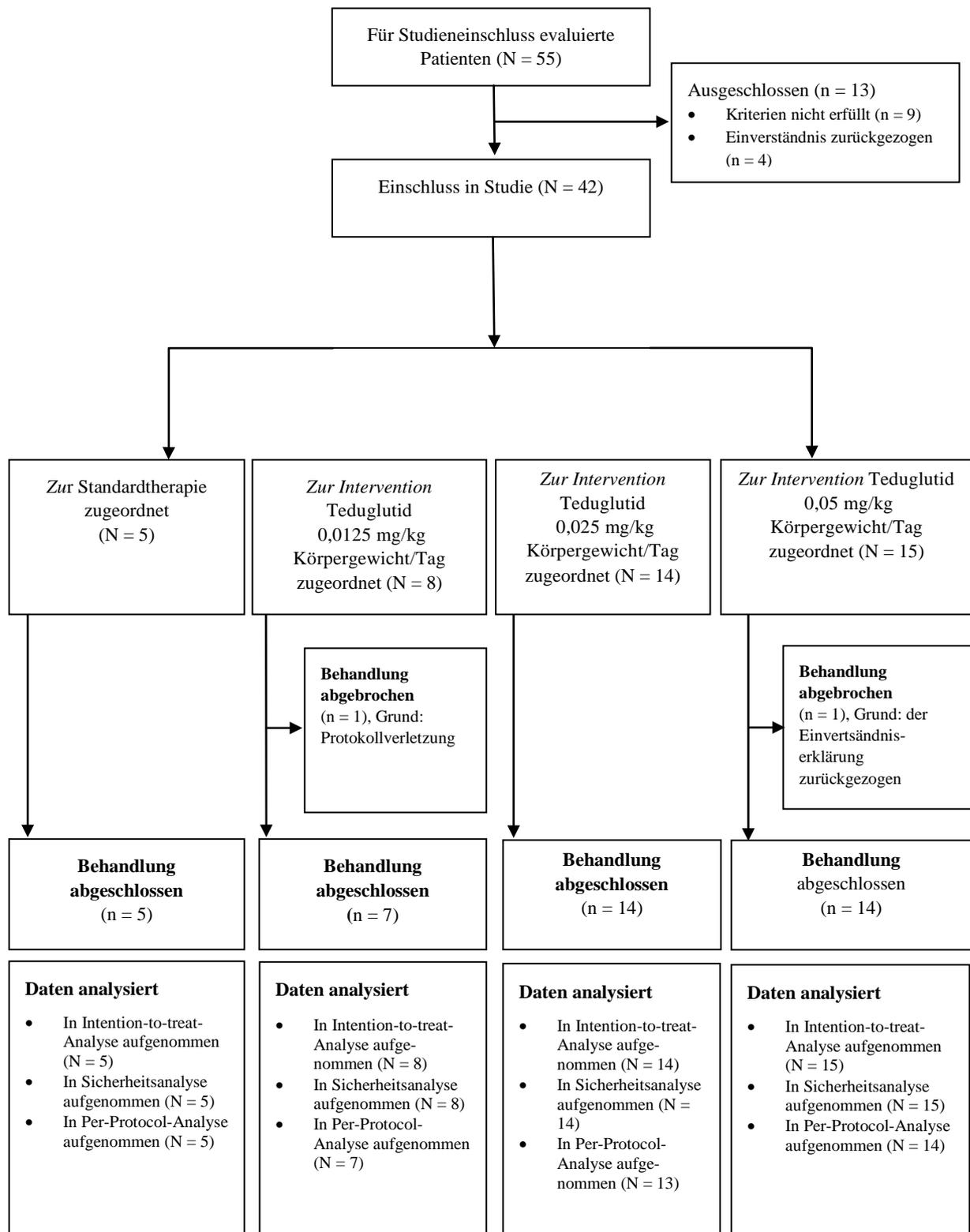
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>profitieren würden.</p> <p>Wie bei allen neuen Wirkprinzipien werden insbesondere für den pädiatrischen Bereich legitime Sicherheitsbedenken dazu führen, dass Teduglutid solange nur sehr selektiv eingesetzt werden wird, bis kontrollierte pädiatrische Langzeitdaten vorliegen (45).</p> <p>Während die bisher genannten Gründe gegen eine schnelle, quantitative Versorgung der Zielpopulation mit Teduglutid unmittelbar nach der Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren sprechen, werden mittel- bis langfristig andere Faktoren den Einsatz von Teduglutid potenziell limitieren. Wenngleich es sich beim KDS um eine seltene Erkrankung handelt, ist es zumindest nicht prinzipiell auszuschließen, dass weitere, neue Wirkstoffe für die Behandlung dieser stark betroffenen Patienten entwickelt werden.</p> <p>Belastbare, quantitative Aussagen zu den Auswirkungen der oben genannten Faktoren auf die Versorgungsanteile für Teduglutid lassen sich nicht treffen.</p> <p>Die Rate an zu erwartenden Therapieabbrüchen aus anderen Gründen als der Non-Response kann auf Basis der Zulassungsstudie für die Teduglutid-Gruppe nur geschätzt werden. In der Studie TED-C13-003 beendeten zwei von 37 Patienten in den Teduglutid-Gruppen die Behandlungsphase nicht, die Abbruchrate lag bei 5,4% . Es erscheint daher sehr konservativ, Therapieabbruchraten aus anderen Gründen als der Non-Response von 10% im Versorgungsalltag anzunehmen.</p> <p>Der Anteil an Non-Respondern bei der Behandlung mit Teduglutid ist als relativ gering anzusehen. Die Non-Responder-Rate bei erwachsenen Patienten mit KDS, die Teduglutid in der Langzeitstudie CL0600-021 über einen Zeitraum von 30 Monaten erhielten, lag bei 10,8% (4 von 37 Patienten) (45).</p> <p>Für die erwachsenen KDS-Patienten wurde in Modul 3A vor dem Hintergrund einer Therapieabbruchrate und eines Non-Responderanteils von jeweils ca. 10% und der Empfehlung in der relevanten AWMF-Leitlinie ein Versorgungsanteil von 80% antizipiert. 15 Monate nach der Einführung im September 2015 lag dieser bei unter 10%. Man kann davon ausgehen, dass auch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>längerfristig die Anzahl Patienten, die für eine Teduglutid-Therapie in Frage kommt, weit unter dem antizipierten Versorgungsanteil von 80% liegen wird.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Therapieabbruchrate, des Non-Responderanteils, der tatsächlich auf Teduglutid eingestellten erwachsenen KDS-Patienten und einer für Kinder fehlenden Leitlinienempfehlung ist mit einem maximalen Versorgungsanteil von 50% in der pädiatrischen Zielpopulation zu rechnen.</p>
20d	Diskussion von Implikationen für Forschung, Programmatik und Gesundheitspolitik	Nicht zutreffend.
21	Generalisierbarkeit (Externe Validität)	<p>Die Studienergebnisse sind auf die deutsche Patientenpopulation übertragbar, da weit über die Hälfte der Patienten, d. h. 78,6%, Kaukasier waren. Die im Rahmen von TED-C13-003 erlaubten und verabreichten Begleitmedikationen sind in Deutschland zugelassen und leitlinienkonform (15). Aussagen zur Langzeitanwendung und unter Alltagsbedingungen liegen nur für erwachsene Patienten mit KDS vor und werden bei pädiatrischen Patienten mit KDS durch Einschluss in das internationale KDS-Register erhoben werden.</p>
22	Zusammenfassende Bewertung	<p>Für Patienten im Alter von 1 – 17 Jahren mit KDS, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, da für den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt „Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende“ ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekte von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen wurden. Es wurde damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA erreicht, insbesondere eine „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“.</p>
a: TREND (Des Jarlais et al., 2004) (63)		

(13)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 3: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT, TED-C13-003



Quelle: CSR, Tabellen 16.2.1.1 und 16.2.1.2 (64)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TED-C13-003

Studie: TED-C13-003 (13)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
NPS Pharmaceuticals, Inc. Studienbericht TED-C13-003: „A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support“	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 In der Studie wurden die Behandlungen den Patienten nicht randomisiert zugeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Behandlung mit der Standardtherapie PE und aktiver Therapie Teduglutid erfolgte zeitlich parallel.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppen waren vergleichbar und prognostisch relevante Faktoren wurden adäquat berücksichtigt. Diese Einschätzung wird von der EMA geteilt (*“Despite the non-randomised nature of the study, it appears that the baseline characteristics of the included patient population in the different dose groups was sufficiently comparable.”* 12).

Die Patienten in den Behandlungsgruppen wiesen keine auffälligen Unterschiede bezüglich Ethnizität, Geschlecht oder BMI auf. Die Patienten in der Standardtherapie-Gruppe waren durchschnittlich etwas jünger als in der Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (2,2 Jahre (SD 0,5 Jahre) und 4,5 Jahre (SD 3,2 Jahre)). Die durchschnittliche verschriebene Menge PE (L/Woche und kcal/Woche) sowie die Anzahl der Tage pro Woche mit PE waren in den Behandlungsgruppen fast identisch.

In der Standardtherapie-Gruppe kamen NEK und Volvulus am häufigsten vor (je 40%), in der 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe Volvulus (46,7%), NEK (20%) und zusätzlich Gastrochisis (20%). Es gibt Hinweise darauf, dass für die Grunderkrankungen Gastrochisis aufgrund geringer Darmmotilität eine niedrigere Entwöhnungswahrscheinlichkeit besteht als bei den anderen Ursachen (18).

Überdies sind nach einer Darmresektion mehrere Typen der postoperativen Anatomie unterscheidbar (19), denen ein prognostischer Wert in Bezug auf die Ausbildung und Ausprägung eines KDS zugeschrieben wird (13, 17). Eine dauerhafte PE wird bei Kindern bei einer verbleibenden Dünndarmlänge von bis 40 cm und fehlender Ileozökalklappe, sowie einem verbleibenden Kolon < 50% wahrscheinlich. Eine intestinale Adaptation bei einer Dünndarm-Restlänge von ≥ 15 cm ist mit vorhandener Ileozökalklappe, Darmkontinuität oder verbleibendem Kolon > 50% noch möglich (20, 21). Die durchschnittliche verbliebene Restlänge des Dünndarms war in der Standardtherapie- und der 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe vergleichbar (37,4 cm (SD 25,9 cm) und 32,8 cm (SD 21,7 cm)).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-label Studie, in der die Patienten nicht verblindet wurden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-label Studie, in der die behandelnden Personen nicht verblindet wurden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Patienten mit einer mindestens 10%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 15 Patienten und in der Standardtherapie-Gruppe 5 Patienten (jeweils 100%) umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal zwei der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte im Tagebuch erlaubt, ansonsten wurde eine Klassifikation als „fehlend“ angegeben. Ausnahme stellte ein fehlender Ausgangswert dar, der aus allen Tagebucheintragungen vor Therapiestart ermittelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da eine nicht randomisierte Studie vorliegt.

Endpunkt: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs bei Behandlungsende (Responder)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 15 Patienten und in der Standardtherapie-Gruppe 5 Patienten (jeweils 100%) umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal zwei der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte im Tagebuch erlaubt, ansonsten wurde eine Klassifikation als „fehlend“ angegeben. Ausnahme stellte ein fehlender Ausgangswert dar, der aus allen Tagebucheinträgen vor Therapiestart ermittelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da eine nicht randomisierte Studie vorliegt.

Endpunkt: Patienten mit einer um mindestens einen, zwei oder drei Tag(e) pro Woche verkürzten PE bei Behandlungsende**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 15 Patienten und in der Standardtherapie-Gruppe 5 Patienten (jeweils 100%) umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal zwei der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte im Tagebuch erlaubt, ansonsten wurde eine Klassifikation als „fehlend“ angegeben. Ausnahme stellte ein fehlender Ausgangswert dar, der aus allen Tagebucheinträgen vor Therapiestart ermittelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da eine nicht randomisierte Studie vorliegt.

Endpunkt: Patienten mit vollständig abgesetzter PE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 15 Patienten und in der Standardtherapie-Gruppe 5 Patienten (jeweils 100%) umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal zwei der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte im Tagebuch erlaubt, ansonsten wurde eine Klassifikation als „fehlend“ angegeben. Ausnahme stellte ein fehlender Ausgangswert dar, der aus allen Tagebucheinträgen vor Therapiestart ermittelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da eine nicht randomisierte Studie vorliegt.

Endpunkt: Absolute Änderung in Stunden und prozentuale Änderung des täglichen Zeitbedarfs für die PE vom Ausgangswert zum Behandlungsende**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 15 Patienten und in der Standardtherapie-Gruppe 5 Patienten (jeweils 100%) umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal zwei der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte im Tagebuch erlaubt, ansonsten wurde eine Klassifikation als „fehlend“ angegeben. Ausnahme stellte ein fehlender Ausgangswert dar, der aus allen Tagebucheinträgen vor Therapiestart ermittelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da eine nicht randomisierte Studie vorliegt.

Endpunkt: Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] und prozentuale Änderung vom Ausgangswert zum Behandlungsende**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 15 Patienten und in der Standardtherapie-Gruppe 5 Patienten (jeweils 100%) umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal zwei der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte im Tagebuch erlaubt, ansonsten wurde eine Klassifikation als „fehlend“ angegeben. Ausnahme stellte ein fehlender Ausgangswert dar, der aus allen Tagebucheinträgen vor Therapiestart ermittelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da eine nicht randomisierte Studie vorliegt.

Endpunkt: Art und Häufigkeit unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt lag keine Verblindung der Endpunkterheber vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Safety-Population waren alle randomisierten Patienten der ITT-Population.

- 15 Patienten in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (Randomisierungsfehler bei einem Patienten)
- 5 Patienten in der Standardtherapie-Gruppe
- Fehlende Angaben jeglicher UE wurden durch Imputation ergänzt, um zu ermitteln, ob sie mit der Studienmedikation assoziiert waren. Dabei war die folgende Hierarchie einzuhalten ((1.) Datum des UE oder Start der Behandlung; (2.) Stopp der Behandlung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Keine Einstufung, da eine nicht randomisierte Studie vorliegt.