

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Teduglutid (Revestive®)

NPS Pharma Germany GmbH

Modul 4A

Kurzdarmsyndrom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.08.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	17
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	17
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	17
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	18
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	19
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	19
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	21
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	21
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	21
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	22
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	23
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	24
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	24
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	27
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	28
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	30
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	32
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	34
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	35
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	35
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	38
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	39
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	39
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	39

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	40
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	40
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	40
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	41
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	43
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	43
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	43
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	44
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	45
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	45
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	46
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	46
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	46
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	47
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	47
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	47
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	48
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	48
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	48
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	48
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	49
4.4.2.1	Hintergrund/Fragestellung	49
4.4.2.2	Charakteristika der Zulassungsstudien STEPS, CL0600-004, STEPS-2 und CL0600-005	52
4.4.2.2.1	Studienendpunkte	70
4.4.2.2.1.1	Primärer Endpunkt der Studie STEPS	70
4.4.2.2.1.2	Weitere Wirksamkeitsendpunkte.....	71
4.4.2.2.1.3	Sicherheitsparameter	72
4.4.2.2.1.4	Operationalisierung der Studienendpunkte	73
4.4.2.2.1.5	Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials	77
4.4.2.3	Ergebnisse der RCT STEPS und CL0600-004	79
4.4.2.3.1	Statistische Analysen	79
4.4.2.3.2	Belege für und Hinweise auf Subgruppeneffekte	79
4.4.2.3.3	Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen	81
4.4.2.3.3.1	Primärer Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“	83
4.4.2.3.3.2	Weitere Wirksamkeitsendpunkte.....	90
4.4.2.3.4	Ergebnisse der Sicherheitsanalysen	99
4.4.2.4	Ergebnisse der unkontrollierten Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 und CL0600-005	109
4.4.2.5	Erste Ergebnisse des Einsatzes von Teduglutid unter Alltagsbedingungen	115
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	116

4.4.3.1	Vorbemerkung	116
4.4.3.2	Mortalität	116
4.4.3.3	Morbidität	116
4.4.3.4	Lebensqualität	117
4.4.3.5	Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse)	118
4.4.3.6	Ergebnissicherheit.....	118
4.4.3.7	Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und Ausmaß des Zusatznutzens	119
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	119
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	119
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	120
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	120
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	120
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	121
4.7	Referenzliste.....	122
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		127
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		129
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		130
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		131
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		132
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		175

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	37
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	40
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	41
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	41
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	42
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	42
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	44
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	45
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	45
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	47
Tabelle 4-22: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50

Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-24: Supportive, unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien STEPS, CL0600-004, STEPS-2 und CL0600-005.....	55
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen in STEPS.....	63
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Interventionen in der Studie CL0600-004	64
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn von STEPS (ITT- und Safety-Population).....	66
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn der Studie CL0600-004 (ITT- und Safety-Population).....	67
Tabelle 4-30: <i>A priori</i> definierte Subgruppen in STEPS	68
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-32: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in STEPS	70
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Endpunkte der Studien STEPS und CL0600-004.....	73
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die relevanten Endpunkte der Studien STEPS und CL0600-004.....	78
Tabelle 4-35: Beobachtete Effektmodifikationen	80
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Zusammenfassung	82
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Responderanalysen	86
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Sensitivitätsanalysen der Responderanalyse der Studie STEPS	89
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Analyse weiterer binärer Endpunkte... ..	91
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Endpunkt „Kategoriale Response“	93
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Analyse kontinuierlicher Endpunkte ..	94
Tabelle 4-42: Veränderung der Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen: Einflussfaktoren	97
Tabelle 4-43: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in STEPS (Safety-Population)	99
Tabelle 4-44: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in CL0600-004 (Safety-Population).....	99
Tabelle 4-45: UE bei mindestens 3 Patienten in einem Behandlungsarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in STEPS (Safety-Population)	105
Tabelle 4-46: UE bei mindestens 3 Patienten in einem Behandlungsarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in CL0600-004 (Safety-Population).....	106
Tabelle 4-47: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term in STEPS (Safety-Population)	107

Tabelle 4-48: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie CL0600-004 (Safety-Population)	108
Tabelle 4-49: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs am Ende der Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 und CL0600-005 (Responder)	110
Tabelle 4-50: Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE am Ende der Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 und CL0600-005	110
Tabelle 4-51: Patienten mit vollständig abgesetzter PE am Ende der Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 und CL0600-005	111
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Patienten mit vollständig abgesetzter PE in den Zulassungsstudien CL0600-004, CL0600-005 und STEPS-2.....	112
Tabelle 4-53: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in STEPS-2.....	114
Tabelle 4-54: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Studie CL0600-005.....	114
Tabelle 4-55: Charakterisierung von Teduglutid-Patienten mit vollständig abgesetzter PE: Versorgungsdaten.....	115
Tabelle 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	119
Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CL0600-020 (STEPS).....	132
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CL0600-004.....	155
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CL0600-020 (STEPS)	176
Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CL0600-004	195

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	38
Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten	88
Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit festen Effekten.....	88
Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten	92
Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit festen Effekten	92
Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo	96
Abbildung 8: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten.....	102
Abbildung 9: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten.....	102
Abbildung 10: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten	103
Abbildung 11: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten	103
Abbildung 12: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit einem zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führenden unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten	104
Abbildung 13: Reduktion des durchschnittlichen PE-Bedarfs während der 30-monatigen Behandlung mit Teduglutid in den Studien STEPS und STEPS-2	113
Abbildung 14: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT, STEPS	173
Abbildung 15: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT, CL0600-004	174

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AKE	Arbeitsgemeinschaft für Klinische Ernährung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of covariance; Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMC	Bone mineral content; Knochenmineralgehalt
BMD	Bone mineral density; Knochenmineraldichte
BMI	Body Mass Index
BSAP	Bone-specific alkaline phosphatase; Knochenspezifische alkalische Phosphatase
BUN	Blood Urea Nitrogen; Harnstoff-Stickstoff
Cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
(e)CRF	(electronic) Case Report Form; (elektronischer) Prüfbogen
CSR	Clinical Study Report; klinischer Studienbericht
CSR04, CSR05, CSR20, CSR21	CSR CL0600-004, CSR CL0600-005, CSR CL0600-020, CSR CL0600-021
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DPP	Dipeptidylpeptidase
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ECP	<i>Escherichia coli</i> Protein
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
e.V.	Eingetragener Verein
FACTS	Fisher Automated Clinical Trials Services
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Fixed Effects Model; Modell mit festen Effekten

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GESKES	Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz
GLP-2	Glucagon-like peptide-2
GRS	Graded Response Score
HPN	Home Parenteral Nutrition; Heimparenterale Ernährung
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ITT	Intention-to-treat
IV	Inverse Varianz
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
Kap.	Kapitel
KB	Keine Behandlung
KDS	Kurzdarmsyndrom
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LOCF	Last Observation Carried Forward
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
M-H	Mantel-Haenszel
M(C)ID	Minimal(ly) (Clinically) Important Difference; klinisch relevante Änderung
Min	Minimum
m ²	Quadratmeter
Mg	Milligramm
ml	Milliliter
Mm	Millimeter
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW(D)	Mittelwert(-Differenz)
NTx	Pyridinoline cross-linked N-telopeptide
OR	Odds Ratio

PE	Parenterale Ernährung
pH	potentia Hydrogenii
Plc	Placebo
PP	Per Protocol
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Term
PTH	Parathyroid hormone; Parathormon
QoL	Quality of Life; Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Random Effects Model; Modell mit zufälligen Effekten
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAP04, SAP05, SAP20, SAP21	SAP CL0600-004, SAP CL0600-005, SAP CL0600-020, SAP CL0600-021
SBS	Short Bowel Syndrome; Kurzdarmsyndrom
SBS-QoL	Short Bowel Syndrome – Quality of Life; Fragenkatalog zur Erfassung der Lebensqualität beim Kurzdarmsyndrom
SD	Standard deviation; Standardabweichung
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class; Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STEPS	Study of Teduglutide Effectiveness in Parenteral Nutrition (PN)-Dependent Short Bowel Syndrome (SBS) Subjects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tab.	Table; Tabelle
Ted	Teduglutid
TPE	Totale parenterale Ernährung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Unit
UE	Unerwünschtes Ereignis

ULN	Upper Limit of Normal; oberer Normwert
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus

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.

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).

Fragestellung

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Teduglutid zur Behandlung von Erwachsenen 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 G-BA ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen. Als relevante Studien wurden der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier neben der pivotalen Zulassungsstudie STEPS (CL0600-020) die supportive Phase-III-Studie CL0600-004 sowie die supportiven unkontrollierten Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 (CL0600-021) und CL0600-005 übermittelt. Die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte maßgeblich auf Grundlage der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, multinationalen, doppelblinden, pivotalen Parallelgruppen-Studie der Phase III, STEPS. Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudien 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 weitgehend auf der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Studie STEPS, deren Ergebnisse durch den hohen Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor, so dass die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen als hoch bewertet wird. Die supportive Phase-III-Studie CL0600-004 wies dieselben Qualitätsmerkmale wie STEPS auf.

Teduglutid zeigte in der ITT-Analyse der pivotalen Zulassungsstudie STEPS einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten, positiven Effekt auf den patientenrelevanten, primären 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 3,89, 95%-KI 1,59; 9,56, $P = 0,003$, Tabelle 4-37). 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 VerFO G-BA gewertet wird.

Für die Konkretisierung des primären Responsekriteriums in STEPS, d. h. „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“, wurde bezogen auf die vollständige ITT-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der Teduglutid-Gruppe zugunsten der Teduglutid-Gruppe beobachtet (OR 3,61, 95%-KI 1,40; 9,30, $P = 0,008$, Tabelle 4-39), 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.

Bis zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung verringerte sich in STEPS der durchschnittliche, wöchentliche PE-Bedarf in der Placebo-Gruppe um 2,38 L (SD 2,79 L), in der Teduglutid-Gruppe um 4,28 L (SD 3,81 L). Die Mittelwertdifferenz von 1,90 L zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant (95%-KI -3,35 L; -0,45 L, $P = 0,01$, Tabelle 4-41). Dieser positive Effekt von Teduglutid wird als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO G-BA angesehen.

Konsistent mit diesen Ergebnissen zeigte Teduglutid gleichgerichtete, positive Effekte auf die weiteren patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte „Kategorisierte Response“, „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ und „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ (Tabelle 4-36).

Demgegenüber wurden in Meta-Analysen der Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) in beiden Phase-III-Studien STEPS und CL0600-004 keine statistisch signifikanten

Unterschiede zwischen Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag und Placebo ermittelt. In keiner der beiden Studien gab es einen Todesfall. Analog zu den höheren Inzidenzen von UE in den Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppen (STEPS: 83,3% vs. 79,1% der Patienten, Tabelle 43, CL0600-004: 94,3% vs. 93,8% der Patienten, Tabelle 44; OR 1,28, 95%-KI 0,47; 3,49, $P = 0,62$, Abbildung 8) zeigten die Effektschätzer auch aller anderen Sicherheitskategorien Vorteile von Placebo, die aber statistisch nicht signifikant waren: Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten UE: OR 2,32, 95%-KI 0,73; 7,33, $P = 0,15$ (Abbildung 9); Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE): OR 1,39, 95%-KI 0,66; 2,91, $P = 0,39$ (Abbildung 10); Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten SUE: OR 6,29, 95%-KI 0,75; 52,49, $P = 0,09$ (Abbildung 11); Patienten mit zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE: OR 1,27, 95%-KI 0,28; 5,68, $P = 0,75$ (Abbildung 12). In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Sicherheitsanalyse war für Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag kein Schaden festzustellen, der das Ausmaß des Zusatznutzens mindert.

Das ultimative Ziel der Behandlung von stabil infusionspflichtigen KDS-Patienten, das vollständige Absetzen der PE, wurde sowohl bei einigen Patienten in den supportiven Studien CL0600-004, STEPS-2 und CL0600-005 (Tabellen 4-39 und 4-51), als auch bereits unter den Bedingungen des Versorgungsalltags (Tabelle 4-55) erreicht. Diese Erfahrungswerte deuten darauf hin, dass das therapeutische Potenzial von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag noch höher zu bewerten ist, als es die Ergebnisse der Studie STEPS nahelegen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, 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 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“, „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“ und „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ statistisch signifikante und klinisch relevante 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 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“.

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 Bundesausschuss (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 Abschnitt 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 Unternehmer 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 Anhang 4-B 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 Anhang 4-G):

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.

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

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.

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 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

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

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.

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).

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.

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 Analysemethode 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.

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.*

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. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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.

- *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).

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 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.]

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.

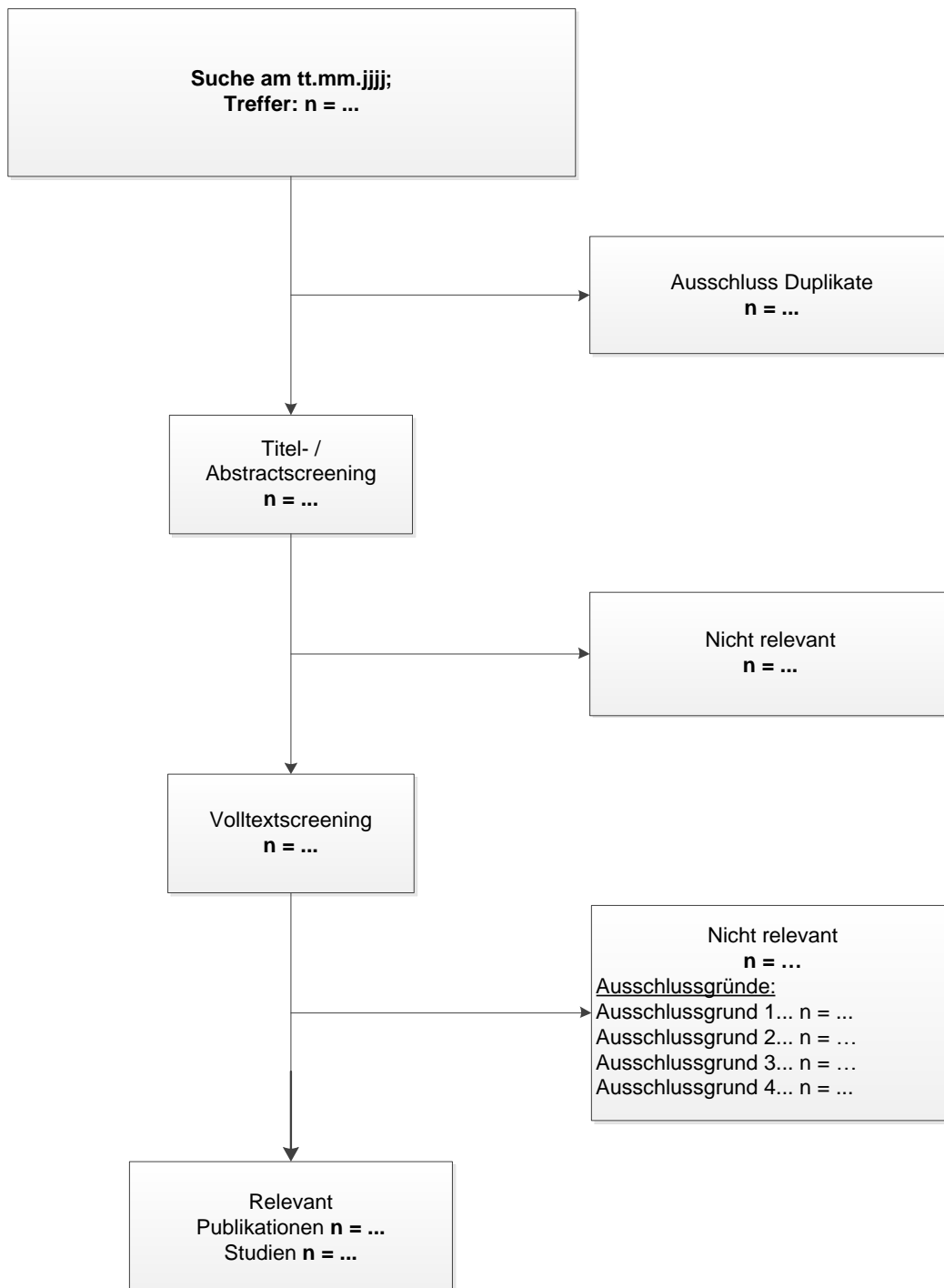


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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-E.

[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 Zwischenzeilenüberschriften 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, Studienregistereinträge) 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-F zu hinterlegen.

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

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	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 Anhang 4-G. 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 Anhang 4-G.

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 Anhang 4-G. 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 Anhang 4-G.

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 Anhang 4-G. 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 Anhang 4-G.

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 Anhang 4-G. 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 Anhang 4-G.

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 Anhang 4-G. 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 Anhang 4-G.

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

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 Sozialgesetzbuch V (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.

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Teduglutid zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom (KDS), die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden. Gemäß Absatz 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 Studien wurden der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier vier Studien 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
CL0600-020 (STEPS)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag Placebo
CL0600-004	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Teduglutid 0,05 mg /kg Körpergewicht/Tag Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag Placebo
CL0600-021 (STEPS-2)	ja	ja	abgeschlossen	maximal 2 Jahre	Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag
CL0600-005	ja	ja	abgeschlossen	28 Wochen	Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag

Stand der Information: 01.08.2014 (4)

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Teduglutid basiert im Wesentlichen auf der zulassungsrelevanten, pivotalen Phase-III-Studie STEPS „A 24-Week Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome“. Die ebenfalls zulassungsrelevante Phase-III-Studie CL0600-004 „A Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome“ (Tabelle 4-23) hat dagegen nur einen supportiven, orientierenden Charakter, da dort mit insgesamt geringerer Power primär eine nicht zulassungskonforme Dosierung untersucht wurde und sich zudem das Studiendesign für die Untersuchung der Wirksamkeit von Teduglutid als suboptimal herausgestellt hat (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-23: 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])
Placebokontrolliert						
CL0600-020 (STEPS)	ja	ja	nein	ja (Clinical Study Report CL0600-020) (5)	ja (EudraCT 2008-006193-15, ClinicalTrials.gov NCT00798967)	ja (6)
CL0600-004	ja	ja	nein	ja (Clinical Study Report CL0600-004) (7)	ja (EudraCT 2004-000438-35, ClinicalTrials.gov NCT00172185)	ja (8)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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>						

(CSR20 2 Synopsis (5); CSR04 2 Synopsis (7))

Bei den Studien STEPS-2 und CL0600-005 handelt es sich um unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudien der Phase-III-Studien STEPS und CL0600-004 (Tabelle 4-24). Wenngleich die Aussagekraft unkontrollierter Studien aufgrund ihres hohen Verzerrungspotenzials eingeschränkt ist, sind insbesondere die Ergebnisse der von der EMA geforderten Studie STEPS-2 (4) von Bedeutung für die Einschätzung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeit-Behandlung von KDS-Patienten mit Teduglutid.

Tabelle 4-24: Supportive, unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudien 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])
CL0600-021 (STEPS-2)	ja	ja	nein	ja (Clinical Study Report CL0600-021) (9)	ja (EudraCT 2009-011679-65, ClinicalTrials.gov NCT00930644)	nein
CL0600-005	ja	ja	nein	ja (Clinical Study Report CL0600-005) (10)	ja (ClinicalTrials.gov NCT00172185)	ja (11)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.

(CSR21 2 Synopsis (9); CSR05 2 Synopsis (10))

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 von RCT-Ergebnissen aufgezeigt, welche Effekte Teduglutid auf Kurzdarmsyndrom-spezifische, patientenrelevante Nutzen- und Schadenaspekte hat (Abschnitt 4.4.2.3). Ergebnisse der Langzeit-Verlängerungsstudien (Abschnitt 4.4.2.4) und erste Ergebnisse des Einsatzes von Teduglutid unter Alltagsbedingungen (Abschnitt 4.4.2.5) vervollständigen die Darstellung der klinischen Erfahrungen mit Teduglutid in der Behandlung von KDS-Patienten. 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 Zulassungsstudien STEPS, CL0600-004, STEPS-2 und CL0600-005

STEPS und CL0600-004 sind wie geplant abgeschlossene, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Parallelgruppen-Studien der Phase III mit einem zwei- bzw. dreiarmligen Design, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit einmal täglich in der Dosierung 0,05 mg (STEPS) bzw. 0,05 und Teduglutid

0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag (CL0600-004) als subkutane Injektion gegenüber Placebo über eine 24-wöchige Behandlungsphase untersucht wurden (Tabelle 4-25).

Für die Durchführung konfirmatorischer Studien für Arzneimittel zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms gab es keine Leitlinien, die für das Design der Zulassungsstudien hätten herangezogen werden können (4). Daher wurden alle wesentlichen Designparameter wie Studiendauer und Studienendpunkte in enger Abstimmung mit der EMA definiert (4). Die Studiendauer von 24 Wochen war danach ausgerichtet, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung anhand der Reduktion des wöchentlichen Bedarfs an parenteraler Ernährung (PE) nachzuweisen. Somit liegt gemäß dem 5. Kapitel § 5 Absatz 6 VerfO G-BA Evidenz der Stufe I b vor.

In der folgenden Tabelle 4-25 sind die wichtigsten Charakteristika aller vier Zulassungsstudien zusammengestellt. Die Interventionen und Studienpopulationen in den RCT STEPS und CL0600-004 sind in den Tabellen 4-26, 4-27, 4-28 und 4-29 näher beschrieben. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf zu den RCT STEPS und CL0600-004 sind in Anhang 4-E hinterlegt.

In STEPS wurden weltweit in 27 Studienzentren aus 10 Ländern 86 erwachsene Patienten mit einem diagnostizierten Kurzdarmsyndrom, die sich in der stabilen Phase befanden, randomisiert. Weit über die Hälfte der Patienten (N = 62), d. h. 72,1%, wurde in Europa eingeschlossen (Tabelle 4-25).

Die Populationen in den beiden Studienarmen waren im Allgemeinen vergleichbar und wiesen keine auffälligen Unterschiede bezüglich Ethnizität, Alter, oder Geschlecht auf (Tabelle 4-28). Fast alle Patienten waren Kaukasier (97,7% in der Teduglutid-Gruppe, 95,3% in der Placebo-Gruppe), was relevant für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist. In beiden Studienarmen lag der Altersmedian bei 50,0 Jahren bei nahezu identischer Verteilung auf die prädefinierten Alterskategorien < 45 Jahre, 45 - < 65 Jahre und \geq 65 Jahre. In der Placebo-Gruppe waren geringfügig mehr Frauen (55,8%) als in der Teduglutid-Gruppe (51,2%).

Eine Studienzentren-übergreifende Randomisierung nach dem Stratifizierungsmerkmal PE-Ausgangswert mit den Ausprägungen \leq 6 L/Woche oder $>$ 6 L/Woche stellte die Strukturgleichheit zwischen der Teduglutid-Gruppe und der Placebo-Gruppe sicher. Der durchschnittliche PE-Ausgangswert war in der Teduglutid-Gruppe mit 12,45 L/Woche geringfügig niedriger als in der Placebo-Gruppe (13,37 L/Woche). In beiden Gruppen war die große Bandbreite augenfällig: 0,9 - 33,1 L/Woche in der Teduglutid-Gruppe, bzw. 2,4 - 34,3 L/Woche in der Placebo-Gruppe. Ebenso vergleichbar war die durchschnittliche Anzahl der Tage pro Woche mit PE (5,58 Tage/Woche in der Teduglutid-Gruppe, 5,98 Tage/Woche in der Placebo-Gruppe), so dass sichergestellt war, dass die Patienten in beiden Gruppen bei Studienbeginn einen vergleichbaren Status in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie (s. 4.4.2.2.1.1) hatten.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es in Deutschland keine zugelassene medikamentöse Therapie des KDS. Die im Rahmen von STEPS erlaubten und verabreichten

Begleitmedikationen (Tabelle 4-26) sind in Deutschland zugelassen und leitlinienkonform ((12); (13)).

Die relevanten Studienpopulationen in der Studie CL0600-004 (Tabelle 4-29), d. h. die Placebo-Gruppe und die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe, waren weitestgehend mit den Populationen in STEPS vergleichbar, umfassten jedoch weniger Patienten (CL0600-004 vs. STEPS: Placebo-Gruppe 16 vs. 43 Patienten, Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 35 vs. 43 Patienten, Tabelle 4-25). Im Folgenden werden keine weiteren Angaben zur Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe gemacht, weil diese Dosierung nicht der Zulassung entspricht.

Bedeutsam für die Interpretation der Studienergebnisse waren Unterschiede in den PE-Ausgangswerten der Studienpopulationen in den beiden RCT. In der Studie CL0600-004 lagen sie deutlich unter denjenigen in STEPS (CL0600-004 vs. STEPS: Placebo-Gruppe 10,72 vs. 13,37 L/Woche, Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 9,62 vs. 12,45 L/Woche, Tabellen 4-28 und 4-29). Damit waren die Patienten der Studie CL0600-004 weniger PE-abhängig als die Patienten in STEPS.

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 (12). Hierbei kann sich die Notwendigkeit einer Darmresektion aufgrund einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen ergeben ((14); (15); (16); (17)). Weiterhin sind nach einer Darmresektion mehrere Typen der postoperativen Anatomie unterscheidbar (12), denen ein prognostischer Wert in Bezug auf die Ausbildung und Ausprägung eines KDS zugeschrieben wird (18). Dieser großen Heterogenität der KDS-Patienten Rechnung tragend, wurden im Statistischen Analyseplan von STEPS für die Analysen des primären und weiterer Wirksamkeitsendpunkte die in Tabelle 4-30 beschriebenen Subgruppen präspezifiziert.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien STEPS, CL0600-004, STEPS-2 und CL0600-005

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
CL0600-020 (STEPS)	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	Teduglutid 0,05 mg/ kg Körpergewicht/ Tag (N = 43) Placebo (N = 43)	Vorbeobachtungs- phase Screening (1-7 Tage; Visite V1.0) Optimierung PE (0-8 Wochen; Visiten V1.1-V1.4) Stabilisierung PE (4- 8 Wochen; Visite V1.5) Behandlungsphase 24 Wochen (Visiten V2-V10) Übertritt in Langzeit- Verlängerungs- studie STEPS-2	Die Studie wurde in 27 Studienzentren in 10 Ländern weltweit durchgeführt. Zwei Zentren, die Patienten gescreent haben, randomisierten diese nicht (Anzahl Zentren je Land/Anzahl gescreente Patienten je Land/Anzahl randomisierte Patienten je Land): USA (7/28/15), Kanada (4/11/9), Polen (4/36/29), Italien (3/9/8), Deutschland (3/9/5), Frankreich (2/10/5), Spanien (2/6/4), Vereinigtes Königreich (2/7/3), Dänemark (1/12/7), Niederlande (1/4/1)	Primärer Endpunkt Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder) Weitere Wirksamkeitsendpunkte Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE- Dosierung Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE- Dosierung Patienten mit vollständig abgesetzter PE Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen Kategorisierte Response Veränderung der gesundheitsbezogenen

	Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert
	Sicherheitsparameter
	Gesamtmortalität
	Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
	Klinische Laborparameter (hämatologische Parameter, Serumchemie, Urinanalyse)
	Laboranomalien
	Weitere Sicherheitsparameter (Körpergewicht, 48-Stunden Urinausscheidung, Antikörper gegen Teduglutid oder ECP)
	Weitere Sicherheitsaspekte (sonstige klinisch relevante Änderungen, EKG-Auswertung, Hospitalisierungen)
	Schwangerschaften und deren Dokumentation
	Klinische Beurteilung der Morbus Crohn Erkrankung
	Körperliche Untersuchung

						<p>EKG</p> <p>Evaluierung der PE-Parameter</p> <p>Koloskopie</p> <p>Beurteilung der Begleitmedikation</p> <p>Vitalparameter, Körpergewicht und Größe</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden als therapieabhängig erachtet, wenn sie bei erstmaliger Verabreichung der Studienmedikation bis zu zwei Tage nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten.</p>
CL0600-004	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational	Erwachsene mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.	<p>Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag (N = 35)</p> <p>Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag (N = 33)</p> <p>Placebo (N = 16)</p>	<p>Vorbeobachtungsphase</p> <p>Screening (2-7 Tage; Visite V1.0)</p> <p>Optimierung PE (3 Tage-8 Wochen; Visiten V1.1-V1.4)</p> <p>Stabilisierung PE (4-8 Wochen)</p> <p>Behandlungsphase 24 Wochen (Visiten V2-V8)</p> <p>Nachbeobachtungsphase 4 Wochen</p>	<p>Die Studie wurde in 32 Studienzentren in 9 Ländern weltweit durchgeführt (Anzahl Zentren je Land/Anzahl gescreente Patienten je Land/Anzahl randomisierte Patienten je Land):</p> <p>USA (15/50/28), Kanada (4/15/8), Polen (3/24/17), Deutschland (3/5/2), Frankreich (3/15/9), Vereinigtes Königreich (1/9/5), Dänemark (1/10/8),</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Kategorisierte Response</p> <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder)</p> <p>Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung</p> <p>Patienten mit vollständig</p>

	<p>(Visite V9) oder Übertritt in Langzeit-Verlängerungsstudie STEPS-2</p>	<p>Niederlande (1/9/5), Belgien (1/2/2)</p>	<p>abgesetzter PE</p> <p>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen</p> <p>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Sicherheitsparameter</p> <p>Gesamtmortalität</p> <p>Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</p> <p>Ereignisse von speziellem Interesse: UE "Infektion des Zentralzugangs"</p> <p>Klinische Laborparameter (hämatologische Parameter, Serumchemie, Urinanalyse)</p> <p>Weitere Sicherheitsparameter (Körpergewicht, 48-Stunden Urinausscheidung, Antikörper gegen Teduglutid oder ECP)</p> <p>Patienten mit Venenkatheter-</p>
--	--	---	---

						assoziierten Komplikationen Anzahl Episoden Venenkatheter-assoziiertes Komplikationen 12-Kanal-Elektrokardiogramm Vitalparameter Unerwünschte Ereignisse wurden als therapieabhängig erachtet, wenn sie bei erstmaliger Verabreichung der Studienmedikation auftraten.
CL0600-021 (STEPS-2)	Unkontrollierte, multizentrische, multinationale Langzeit-Verlängerungsstudie von STEPS	Erwachsene mit Kurzdarmsyndrom, <ul style="list-style-type: none"> die STEPS beendet hatten die STEPS vorzeitig wegen nicht mit der Studienmedikation zusammenhängender unerwünschter Ereignisse beendet hatten und vom Prüfarzt und Sponsor als geeignet eingestuft wurden die in der 	Teduglutid/ Teduglutid-Gruppe: Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/ Tag (N = 37)	Behandlungsphase 24 Monate (Visiten V1-V12)	Die Studie wurde in 25 Studienzentren in 9 Ländern weltweit durchgeführt (Anzahl Patienten je Land): USA (18), Kanada (6), Polen (32), Italien (7), Deutschland (5), Frankreich (5), Spanien (3), Vereinigtes Königreich (3), Dänemark (9)	Wirksamkeitsendpunkte Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs (Responder) Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung Patienten mit vollständig abgesetzter PE und Zeitpunkt des Absetzens Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro

<p>Vorbeobachtungsphase nach Erreichen der Studienteilnehmerzahl nicht mehr randomisiert werden konnten (KB-Gruppe)</p>	<p>Woche verkürzten PE Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Sicherheitsparameter Gesamtmortalität</p> <p>Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p> <p>Klinische Laborparameter (hämatologische Parameter, Serumchemie, Urinanalyse)</p> <p>Vitalparameter</p> <p>Körperliche Untersuchung EKG</p> <p>Weitere Sicherheitsparameter (Körpergewicht, BMI, 48-Stunden Urinausscheidung, Antikörper gegen Teduglutid oder ECP)</p> <p>Koloskopie</p> <p>48-Stunden orale</p>
---	--

					Flüssigkeitsaufnahme	
					Plasmakonzentrationen Teduglutid	
CL0600-005	Doppelblinde, multizentrische, multinationale Langzeit-Verlängerungsstudie von Studie CL0600-004	<p>Erwachsene mit Kurzdarmsyndrom,</p> <ul style="list-style-type: none"> die die Studie CL0600-004 beendet hatten die die Studie CL0600-004 vorzeitig wegen nicht mit der Studienmedikation zusammenhängender unerwünschter Ereignisse beendet hatten und vom Prüfarzt und Sponsor als geeignet eingestuft wurden die in der Vorbeobachtungsphase nach Erreichen der Studienteilnehmerzahl nicht mehr randomisiert werden konnten 	<p>Teduglutid/ Teduglutid-Gruppe (N = 52):</p> <p>Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag (N = 25)</p> <p>Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag (N = 27)</p> <p>Placebo/Teduglutid-Gruppe (N = 13):</p> <p>Switch von Placebo zu Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag (N = 6)</p> <p>Switch von Placebo zu Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag (N = 7)</p>	<p>Behandlungsphase 28 Wochen (Visiten V0-V6)</p> <p>Follow-up 4 Wochen (Visite V7)</p>	<p>Die Studie wurde in 24 Studienzentren in 9 Ländern weltweit durchgeführt (Anzahl Zentren je Land):</p> <p>USA (10), Kanada (3), Polen (3), Deutschland (1), Frankreich (3), Vereinigtes Königreich (1), Dänemark (1), Niederlande (1), Belgien (1)</p>	<p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Kategorisierte Response</p> <p>Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20, 24 und 28 (Responder)</p> <p>Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung</p> <p>Patienten mit vollständig abgesetzter PE</p> <p>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach Woche 28</p> <p>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 28 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Sicherheitsparameter</p> <p>Gesamtmortalität</p> <p>Art und Häufigkeit</p>

	unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
	Klinische Laborparameter (hämatologische Parameter, Serumchemie, Urinanalyse)
	Weitere Sicherheitsparameter (Körpergewicht, 48-Stunden Urinausscheidung, 48-Stunden orale Flüssigkeitsaufnahme, Antikörper gegen Teduglutid und ECP)
	Patienten mit Venenkatheter-assoziierten Komplikationen
	Anzahl Episoden Venenkatheter-assoziiierter Komplikationen
	Koloskopie
	12-Kanal-Elektrokardiogramm
	Vitalparameter

(CSR20 8 Study Objectives, 9 Investigational Plan, Tab. 14.1.1.1; (5); CSR04 8 Study Objectives, 9 Investigational Plan, Tab. 14.1.1.1 (7); CSR21 8 Study Objective, 9 Investigational Plan (9); CSR05 8 Study Objectives, 9 Investigational Plan (10))

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen in STEPS

Placebo-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>
Placebo	Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag	<p>Vorbeobachtungsphase</p> <p>Die Vorbeobachtungsphase umfasste ein Screening, (Visite 1.0), eine Optimierung der parenteralen Ernährung über maximal acht Wochen mit den Visiten 1.1-1.4 sowie eine Stabilisierung der parenteralen Ernährung über maximal vier Wochen mit Visite 1.5. Stabile Patienten wurden randomisiert und zwei Studienarmen im Verhältnis 1:1 zugeordnet.</p> <p>Patienten, die nicht stabil waren, konnten die Optimierungsphase ab Visite 1.1 noch einmal wiederholen. Patienten, die dann bei Visite 1.5 nicht stabil waren, wurden ausgeschlossen.</p> <p>Behandlungsphase</p> <p>Studienarm 1 (aktive 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, den Oberarm oder Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V10. Alle Patienten, die die Studie vorzeitig verließen, wurden direkt der Abschlussvisite V10 unterzogen.</p> <p>Studienarm 2 (Placebo)</p> <p>Subkutane Injektion von Placebo in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens, den Oberarm oder Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V10</p> <p>Die erste subkutane Injektion wurde unter Aufsicht eines Prüfarztes oder eines Beauftragten vorgenommen und der Patient danach mindestens 30 min beobachtet.</p> <p>Erlaubte und nicht erlaubte (Begleit-)Medikationen</p> <p>Grundsätzlich sollten die Studienteilnehmer eine medizinisch erforderliche Medikation beibehalten, so sie nicht dezidiert ein Ausschlusskriterium darstellte. Die Dokumentation erfolgte im eCRF.</p> <p>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.</p> <p>Die Dosis bestimmter oral verabreichter Medikamente mit einem engen therapeutischen Fenster (z. B. Motilitätsmedikamente, Coumadin, Psychopharmaka,</p>

Metronidazol, Digoxin) wurde gesenkt, wenn die Dosierung die empfohlene Dosis überschritt, da Teduglutid potentiell die Absorption erhöhen kann. Überdies wurde ein sorgfältiges Monitoring durchgeführt.

Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation

Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation von mehr als zehn Tagen in Folge im Verlauf der Studiendauer war nicht erlaubt. Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation an insgesamt 21 Tagen im Verlauf der Studiendauer von 24 Wochen war erlaubt.

(CSR20 9.4 Treatments, (5))

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Interventionen in der Studie CL0600-004

Placebo-Gruppe	Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe	Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Placebo	Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag	Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag	<p>Vorbeobachtungsphase</p> <p>Die Vorbeobachtungsphase umfasste ein Screening, (Visite 1.0), eine Optimierung der parenteralen Ernährung über maximal acht Wochen mit den Visiten 1.1-1.4 sowie eine Stabilisierung der parenteralen Ernährung über maximal acht Wochen. Stabile Patienten wurden randomisiert und den drei Studienarmen im Verhältnis 1:2:2 zugeordnet:</p> <p>Behandlungsphase</p> <p>Studienarm 1 (Placebo)</p> <p>Subkutane Injektion von Placebo in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens oder in den Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V8.</p> <p>Studienarm 2 (aktive 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 oder in den Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V8</p> <p>Studienarm 3 (aktive Behandlung mit Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag)</p> <p>Subkutane Injektion von Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag in jeweils einen anderen der</p>

vier Quadranten des Abdomens oder in den Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V8

Alle Patienten, die die Studie vorzeitig verließen, wurden der Abschlussvisite V8 unterzogen.

Alle Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudie eintreten (NCT00930644). Die, die nicht eintraten, wurden vier Wochen nachbeobachtet (Visite V9)

Die erste subkutane Injektion wurde unter Aufsicht eines Prüfarztes oder eines Beauftragten vorgenommen und der Patient danach mindestens 30 min beobachtet.

Erlaubte und nicht erlaubte (Begleit-) Medikationen

Die Einnahme jeglicher Medikation musste im CRF dokumentiert werden.

Die Einnahme folgender Medikamente, die für die Behandlung des KDS eingenommen wurden, war erlaubt:

- Anti-Motilitätsmedikamente
- H₂-Antagonisten
- Gallensäure-Sequestrierer
- Orale Glutamine
- Protonenpumpen-Inhibitoren
- Diuretika
- Rehydratations-Flüssigkeiten

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.

Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation

Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation von mehr als sieben Tagen in Folge im Verlauf der Studiendauer war nicht erlaubt. Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation an insgesamt 20 Tagen im Verlauf der Studiendauer von 24 Wochen war erlaubt.

(CSR04 9.4 Treatments, (7))

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn von STEPS (ITT- und Safety-Population)

	Placebo-Gruppe	Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe
N	Randomisiert ITT/Safety	43 43/43
		43 43/42
Alter (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung)		
	Durchschnitt in Jahren (SD)	49,7 (15,6)
	Median (Min-Max)	50,0 (18-82)
	Anzahl Patienten <45 Jahre (%)	14 (32,6)
	Anzahl Patienten 45-<65 Jahre (%)	23 (53,5)
	Anzahl Patienten ≥65 Jahre (%)	6 (14,0)
Geschlecht		
	männlich (%)	19 (44,2)
	weiblich (%)	24 (55,8)
Ethnizität		
	Weißer (Kaukasier) (%)	41 (95,3)
	Farbige (%)	1 (2,3)
	Asiaten (%)	1 (2,3)
PE-Ausgangswert (Stratifizierung)		
	≤ 6 L/Woche (%)	7 (16,3)
	> 6 L/Woche (%)	36 (83,7)
PE-Ausgangswert		
	Durchschnitt in L/Woche (SD)	13,37 (7,40)
	Median (Min-Max)	12,29 (2,4-34,3)
PE-Tage pro Woche		
	Durchschnitt in Tagen (SD)	5,98 (1,43)
	Median (Min-Max)	7,0 (3,0-7,0)
Größe		
	(N = 43)	(N = 42)
	Durchschnitt in cm (SD)	165,9 (9,6)
	Median (Min-Max)	166,0 (142-190)
Körpergewicht (Ausgangswert)		
	(N = 43)	(N = 42)
	Durchschnitt in kg (SD)	61,7 (12,6)
	Median (Min-Max)	59,1 (40,9-86,0)
BMI (Ausgangswert)		
	(N = 43)	(N = 42)
	Durchschnitt in kg/m ² (SD)	22,3 (3,1)
	Median (Min-Max)	21,4 (17,5-28,6)
		22,0 (17,6-29,8)

(CSR20 Tab. 11-1, 11-2 (5), Tab. 14.1.6.3 (19))

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Beginn der Studie CL0600-004 (ITT- und Safety-Population)

	Placebo-Gruppe (N = 16)	Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (N = 35)
N		
	Randomisiert	16
	ITT/Safety	16
Alter		
	Durchschnitt in Jahren (SD)	49,4 (15,1)
	Median (Min-Max)	53,5 (20-72)
Geschlecht		
	männlich (%)	9 (56,3)
	weiblich (%)	7 (43,8)
Ethnizität		
	Weißer (Kaukasier) (%)	15 (93,8)
	Farbige (%)	1 (6,3)
PE-Level bei Studieneintritt		
	Level 1: i.v. Flüssigkeiten 3-4x/Woche	4 (25,0)
	Level 2: PE 3-5x/Woche	8 (50,0)
	Level 3: PE 6-7x/Woche	4 (25,0)
PE-Ausgangswert		
	Durchschnitt in L/Woche (SD)	10,72 (6,12)
	Median (Min-Max)	8,98 (5,2-27,0)
Größe		
	Durchschnitt in cm (SD)	167,5 (9,4)
	Median (Min-Max)	169,0 (144-180)
Körpergewicht (kg)		
	Durchschnitt in kg (SD)	61,5 (8,6)
	Median (Min-Max)	60,8 (42-79)
BMI (kg/m²)		
	Durchschnitt in kg/m ² (SD)	22,0 (2,9)
	Median (Min-Max)	21,3 (17-28)
Jemals geraucht		
	Ja (%)	8 (50,0)
	Nein (%)	8 (50,0)
	Wenn ja, aktuell Raucher	5 (62,5)
Alkoholkonsum		
	Ja (%)	10 (62,5)
	nein (%)	6 (37,5)

*Ein Patient hatte keine Studienmedikation erhalten
(CSR04 Tab. 11-2 11-12 (7))

Tabelle 4-30: *A priori* definierte Subgruppen in STEPS

Merkmal	Subgruppen
PE-Volumen bei Randomisierung	≤ 6 L/Woche > 6 L/Woche
Land	Dänemark Deutschland Frankreich Italien Kanada Niederlande Polen Spanien USA Vereinigtes Königreich
Geschlecht	Männlich Weiblich
Ethnizität	Weiß (Kaukasier) Farbige Asiaten
Alterskategorie	Alter < 45 Jahre Alter 45 - < 65 Jahre Alter ≥ 65 Jahre
Kolon in Kontinuität [§]	Kolon in Kontinuität Kolon nicht in Kontinuität
Ileozökalklappe [§]	Mit Ileozökalklappe Ohne Ileozökalklappe
Stoma	Mit Stoma Ohne Stoma

§: Merkmale mit *a priori*, identisch definierten Subgruppen in Studie CL600-004 (SAP04 9.2.8.1 (20); SAP20 7.9 (21))

Wesentlich für den Nachweis der Ergebnissicherheit der abschließend getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen sind das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Tabelle 4-31), sowie die Operationalisierung (Tabelle 4-33) und die Verzerrungspotenziale (Tabelle 4-34) der einzelnen Studienendpunkte. Details zu den Bewertungen der Verzerrungspotenziale sind im Anhang 4-F dokumentiert.

Tabelle 4-31: 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			
STEPS	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig
CL0600-004	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Anhang 4-F

Die Studien STEPS und CL0600-004 wurden als qualitativ hochwertige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studien durchgeführt. STEPS wurde in 27 Studienzentren in 10 Ländern weltweit durchgeführt, von denen jedes zwischen 1 und 11 Patienten rekrutierte (CSR20 Tab. 14.1.1.8 (19)), die Studie CL0600-004 in 32 Studienzentren in 9 Ländern weltweit, von denen jedes zwischen 1 und 9 Patienten randomisierte (CSR04 Tab. 14.1.1.3 (22)). So kann für beide Studien ausgeschlossen werden, dass ein Zentrum die Ergebnisse dominiert. Die klinischen Studienberichte bilden die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.4.2.2.1 Studienendpunkte

Ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte in STEPS, auf denen die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht, findet sich in Tabelle 4-32. Dort sind auch diejenigen Endpunkte gekennzeichnet, die ebenfalls in Studie CL0600-004 untersucht wurden. Die Operationalisierungen der Endpunkte sind zusammenfassend in Tabelle 4-33 beschrieben.

Tabelle 4-32: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in STEPS

Mortalität	Morbidität						Lebensqualität	Sicherheit
Gesamt mortalität*	Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder) [§]	Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen [§]	Patienten mit vollständig abgesetzter PE [§]	Kategorisierte Response [§]	Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung	Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung [§]	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse [§]
ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

*STEPS 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 Gesamt mortalität wurde als Sicherheitsparameter erfasst.

§: Endpunkt wurde auch in CL0600-004 erhoben.
(CSR20 (5); CSR04 (7))

4.4.2.2.1.1 Primärer Endpunkt der Studie STEPS

Als primärer Endpunkt wurde ein Responsekriterium definiert: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24.

Der nach der Adaptationsphase nach einer Darmresektion verbleibende Bedarf an nutritiver Supplementation korrespondiert mit dem Schweregrad der Erkrankung ((12); (23)). Am schwersten betroffen sind Patienten, die auf eine totale parenterale Ernährung (TPE) angewiesen sind, d. h. auf die Verabreichung aller Nährstoffe über den parenteralen Weg ohne signifikante orale oder enterale Zufuhr (24). Eine langfristige PE ist jedoch ihrerseits mit schwerwiegenden Risiken behaftet und kann zu dauerhaften massiven Veränderungen der Lebensperspektive eines Patienten führen (25), die mit einer drastischen Senkung seiner Lebensqualität einhergehen. Es besteht daher Konsens über die zentrale Bedeutung des Therapieziels, den PE-Bedarf von KDS-Patienten so weit wie möglich zu reduzieren ((12); (26); (23); (27); (4)).

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

4.4.2.2.1.2 Weitere Wirksamkeitsendpunkte

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

Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen

Dieser Endpunkt stellt eine Konkretisierung des primären Endpunktes dar (Tabelle 4-33). In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen bei Patienten mit einem stabil infusionspflichtigen Darmversagen“ wird der Gewinn infusionsfreier Tage explizit als patientenrelevantes Therapieziel genannt (12).

Patienten mit vollständig abgesetzter PE

Ein vollständiges Absetzen der PE ist nach Maßgabe der EMA das ultimative Ziel der Behandlung von KDS-Patienten (4) und somit als patientenrelevant anzusehen (Tabelle 4-33).

Kategorisierte Response

Der Endpunkt „Kategorisierte Response“ beschreibt zusammenfassend die Geschwindigkeit des Ansprechens und das Ausmaß der Reduktion des PE-Bedarfs von KDS-Patienten (Tabelle 4-33) und ist daher der aufgezeigten Logik folgend auch als patientenrelevant anzusehen.

Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung

Dieser kontinuierliche Endpunkt erfasst einen weiteren Aspekt der Reduktion des PE-Bedarfs von KDS-Patienten (Tabelle 4-33) und ist daher der aufgezeigten Logik folgend auch als patientenrelevant anzusehen.

Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung

Im Unterschied zur prozentualen Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs beschreibt dieser kontinuierliche Endpunkt die Reduktion des PE-Bedarfs von KDS-Patienten unabhängig von ihrem PE-Ausgangswert (Tabelle 4-33). In der aufgezeigten Logik ist auch dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen.

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

Der SBS-QoLTM wurde spezifisch für KDS-Patienten entwickelt (Tabelle 4-33, (28)). Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA.

4.4.2.2.1.3 Sicherheitsparameter

Die Untersuchung der Sicherheit von Teduglutid erfolgte in den Studien STEPS und CL0600-004 anhand verschiedener Parameter in der Safety-Population. Die Safety-Population umfasste in STEPS in der Placebo-Gruppe 43 Patienten und in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 42 Patienten, und damit einen Patienten weniger in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe als in der ITT-Population. Grund für die Diskrepanz war ein Randomisierungsfehler. In der Studie CL0600-004 waren die ITT- und Safety-Populationen identisch.

Mortalität

Jeder im Studienverlauf aufgetretene Todesfall war unter Angabe des Studientages 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 4-43, 4-44, 4-45, 4-46). 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 (BUN), 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.

Bei Patienten mit einem Kolon in Kontinuität war für den Einschluss in die Studie eine Basiskoloskopie erforderlich.

Erlaubte und nicht erlaubte (Begleit-)Medikationen wurden bei jeder Visite erhoben und im eCRF dokumentiert.

4.4.2.2.1.4 Operationalisierung der Studienendpunkte

Informationen zur Operationalisierung der Studienendpunkte finden sich in Tabelle 4-33.

Tabelle 4-33: Operationalisierung der Endpunkte der Studien STEPS und CL0600-004

Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder)“	
Während der gesamten Studiendauer oblag es den Patienten, jeden Tag das infundierte PE-Volumen der letzten 24 Stunden in einem Tagebuch (elektronisch in STEPS, als Papierversion in CL0600-004) zu dokumentieren. Ebenso aufzuzeichnen waren die Volumina des 48-Stunden-Urins und der oralen Flüssigkeitsaufnahme, sowie die Einnahme der Studienmedikation. Hierbei sollten sich die Angaben des 48-Stunden-Urinvolumens, so keine kontinuierliche PE-Gabe erfolgte, auf einen Tag mit und einen Tag ohne PE beziehen. Zur Gewährleistung einer hohen Dokumentationsqualität erhielten die Patienten ein entsprechendes Training durch das Studienpersonal.	
Die Berechnung des wöchentlichen PE-Volumens basierte auf den Tagebuchangaben der Patienten. In STEPS erfolgte in der Behandlungsphase die Anpassung des PE-Volumens aufgrund des 48-Stunden-Urinvolumens ab Visite V2 (Woche 2) nach folgendem Algorithmus (CSR20 Amendment 2, Appendix 2 (29)):	
Urinvolumen	Vorzunehmende PE-Volumenänderung
Unter 1,0 L/Tag oder unter dem Zielwert, der aufgrund eines stabilisierten Urinvolumens bestimmt wurde	Mindestens um 10% oder auf vorheriges Niveau erhöhen
1,0 L/Tag oder mehr, aber geringer als der Ausgangswert	Bei Dehydrierung oder inadäquatem Ernährungszustand (s.u.) PE-Volumen erhöhen; ansonsten keine Änderung
Mindestens Ausgangswert, aber weniger als 10% über dem Ausgangswert	Keine Änderung
Wenigstens 10% über dem Ausgangswert	Reduktion um mindestens 10% bis maximal 30% des stabilisierten Ausgangswertes
Beurteilung des Hydratationszustandes	Adäquater Hydratationszustand
Hämatokrit	Bei oder unter oberem Normwert
Harnstoff-Stickstoff	Bei oder unter oberem Normwert
Serum-Kreatinin	Bei oder unter zweifachem oberem Normwert
Natrium im Urin	20 mmol oder mehr

Klinische Zeichen und Symptome einer Dehydrierung	Fehlend
Adäquater Ernährungszustand	
Änderung des Körpergewichtes in vier Wochen weniger als 1,5 kg	

5 - 7 Tage nach einer Reduktion des PE-Volumens fand eine Interims-Visite statt, bei der im Rahmen einer Sicherheitsanalyse Laborwerte überprüft, die 48-Stunden-Flüssigkeitsbilanz berechnet und der Patienten auf Symptome einer Dehydrierung untersucht wurden. Zeigte der Patient Anzeichen, dass er die Reduktion des PE-Volumens nicht tolerierte, wurde das PE-Volumen ggf. wieder erhöht (CSR20 Amendment 2, Appendix 2 (29)). Eine weitere Reduktion des PE-Volumens war bei einer solchen Interims-Visite nicht statthaft.

Im Unterschied zu STEPS war in der Studie CL0600-004 eine Reduktion des PE-Volumens erst ab Woche 4 der Behandlungsphase erlaubt, wodurch auch nur maximal 5 statt 6 Dosisanpassungen möglich waren. Zudem sah der Algorithmus für die Anpassung des PE-Volumens eine weniger schnelle Reduktion des PE-Volumens vor (CSR04 Amendment 4, Appendix 2 (30)):

Urinvolumen	Vorzunehmende PE-Volumenänderung
Unter 1,0 L/Tag oder unter dem Zielwert, der aufgrund eines stabilisierten Urinvolumens bestimmt wurde	Mindestens um 10% oder auf vorheriges Niveau erhöhen
1,0 L/Tag oder mehr, aber geringer als der Ausgangswert	Bei Dehydrierung oder inadäquatem Ernährungszustand (s.u.) PE-Volumen erhöhen; ansonsten keine Änderung
Mindestens Ausgangswert, aber weniger als 10% über dem Ausgangswert	Keine Änderung
Wenigstens 10% über dem Ausgangswert und bis zu 2,0 L/Tag	Reduktion um 10% des optimierten Ausgangswertes
Wenigstens 10% über dem Ausgangswert und mehr als 2,0 L/Tag	Reduktion um mehr als 10% des optimierten Ausgangswertes bis zu einer klinisch angemessenen Menge. Patienten mit einem täglichen PE-Volumen von mehr als 4 L sollten auf eine negative Flüssigkeitsbilanz untersucht werden.

Sollte das PE-Volumen wegen eines unerwünschten Ereignisses, das nach Meinung des Prüfarztes nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen war, angepasst werden müssen, wurden die entsprechenden Daten des Tagebuches nicht ausgewertet. Sollte durch ein unerwünschtes Ereignis eine PE-Anpassung sowie eine Erfüllung der Studienanforderungen nicht möglich sein, musste der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden.

In beiden Studien wurde ein Patient als Responder definiert, wenn bei ihm in Woche 20 eine 20 - 100%ige Reduktion des wöchentlichen PE-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert auch noch bis Woche 24 beibehalten werden konnte.

Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“

Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen nach 24 Wochen eine Reduktion der PE um mindestens einen Tag pro Woche erzielt werden konnte.

Endpunkt „Patienten mit vollständig abgesetzter PE“

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

Endpunkt „Kategorisierte Response“

Um sowohl die Geschwindigkeit und das Anhalten des Ansprechens, als auch das Ausmaß der Reduktion des PE-Bedarfs mit einem einzigen Wert beschreiben zu können, wurde ein „Graded Response Score“ entwickelt (8). Als Schwellenwert für die Kategorisierung des Ausmaßes der PE-Reduktion diente das vom primären Endpunkt (s.o.) bekannte Responsekriterium. Als relevante Zeitpunkte für das Ansprechen wurden die Wochen 16 und 20 und die Wochen 20 und 24 definiert:

Die Ansprechvariable stellte die Summe y aus fünf Variablen $y_1 - y_5$ dar, die wie folgt definiert wurden:

- $y_1 =$ 1, falls eine $\geq 20\%$ Reduktion des PE-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 20 bis Woche 24 aufrechterhalten wird
0, falls nicht zutreffend
- $y_2 =$ 1, falls eine $\geq 20\%$ Reduktion des PE-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 16 bis Woche 24 aufrechterhalten wird
0, falls nicht zutreffend
- $y_3 =$ 1, falls (eine $\geq 20\%$ Reduktion des PE-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert entweder in Woche 16 oder Woche 20 bis Woche 24 aufrechterhalten wird) und (eine $\geq 40\%$ Reduktion des PE-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert von Woche 16 und 20 oder von Woche 20 und 24 vorliegt)
0, falls nicht zutreffend
- $y_4 =$ 1, falls eine $\geq 40\%$ Reduktion des PE-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 16 bis Woche 24 aufrechterhalten wird
0, falls nicht zutreffend
- $y_5 =$ 1, falls eine 100% Reduktion des PE-Volumens in Woche 20 bis Woche 24 aufrechterhalten wird
0, falls nicht zutreffend

y konnte also Werte zwischen 0 (kein Ansprechen) bis 5 Punkte (maximales Ansprechen) annehmen:

	Wochen 20 und 24			
Wochen 16 und 20	<20 % Reduktion	20 - 39 % Reduktion	40 - 99 % Reduktion	100 % Reduktion
< 20 % Reduktion	0	1	2	3
20 - 39 % Reduktion	0	2	3	4
≥ 40 % Reduktion	0	3	4	5

Endpunkte „Prozentuale und Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“

Die prozentuale und absolute Änderung des PE-Volumens wurde vom Ausgangswert bis zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung verfolgt, welche mindestens 14 Tage nach der vorhergehenden Visite liegen sollte. Der optimierte PE-Ausgangswert wurde bei Visite V2 (Studientag Null) festgelegt. Die Ermittlung des wöchentlichen PE-Volumens erfolgte wie für den primären Endpunkt beschrieben (s.o.).

Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“

Zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einem krankheitsspezifischen Instrument wurde der SBS-QoL™ spezifisch für KDS-Patienten unter Berücksichtigung der Richtlinien der FDA zu Patientenberichteten Zielgrößen (PRO (31)) entwickelt (28).

Der Nachweis der Validität wurde im Rahmen der Studie STEPS (ClinicalTrials.gov, NCT00798967) abschließend erbracht (28):

- Konstruktvalidität
Nachweis guter Konstruktvalidität durch Vergleich mit dem Fragebogen zur Lebensqualität bei heimparenteraler Ernährung (HPN-QOL) als externer Skala, Korrelation von $r = 0,7$.
- Interne Konsistenz
Nachweis hoher interner Konsistenz, Cronbach's alpha betrug 0,94
- Reproduzierbarkeit
Nachweis verlässlicher Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch hohe Test-Retest-Reliabilität, $r = 0,95$
- Messbarkeit QoL-Änderung über die Zeit
Responsiveness Index betrug 1,84

Der SBS-QoL umfasst 17 Kategorien und zwei Subskalen. In jeder Kategorie wurde die persönliche Einschätzung auf einer 100 mm visuellen Analogskala angegeben. Pro Kategorie konnten zwischen 0 und 10 Punkte erreicht werden. Durch Aufsummierung ergab sich somit ein Gesamtscore zwischen 0 und 170, wobei 0 die beste und 170 die schlechteste Lebensqualität darstellte (28):

Die 17 Kategorien des SBS-QoL (Gesamtscore 0 bis 170)	
Allgemeines Wohlbefinden	Schmerzen
Alltägliche Aktivitäten	Ernährung, Trink- und Essgewohnheiten
Arbeitsleben/Fähigkeit zu arbeiten	Gastrointestinale Symptome
Freizeitaktivitäten	Symptome des Skeletts/der Muskulatur
Sozialleben	Andere Symptome/Unwohlsein
Energielevel	
Physische Gesundheit	
Mobilität und Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen	
Emotionales Leben	
Schlaf	
Müdigkeit/Schwäche	
Teilskala 1 (Teilscore 1: 0 bis 110)	Teilskala 2 (Teilscore 2: 0 bis 60)

Der Fragebogen wurde den Patienten in Landessprache ausgehändigt und von ihnen möglichst selbständig und zu Hause zur Bestimmung des Ausgangswertes und der Werte für die Visiten V1.5, V2 sowie V5 - V10 ausgefüllt.

Ein Quality-of-Life (QoL)-Responder wurde definiert als ein Patient, der eine Verbesserung des SBS-QoL-Scores erreichte, die größer als der prädefinierte minimale klinisch bedeutsame Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) von 18,4 Punkten war (32).

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 7.0 in Studie CL0600-004 und Version 12.0 in Studie CL0600-020) 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 (e)CRF 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. Fehlende Angaben jeglicher UE wurden durch Imputation ergänzt.

Patienten, bei denen ein Ereignis mehrmals vorkam, oder bei denen ein Ereignis kontinuierlich auftrat, wurden nur einmal gezählt. Nur der jeweils höchste Schweregrad eines Ereignisses wurde erfasst. 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.

4.4.2.2.1.5 Zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studienendpunkte wird in Tabelle 4-34 dargestellt, die die Angaben aus Tabellen 4-59 und 4-60 zusammenfasst.

Für alle Endpunkte wurde das ITT-Prinzip umgesetzt.

Bei binären, die Reduktion des PE-Bedarfs beschreibenden Endpunkten, d. h. „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“, „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“, „Patienten mit vollständig abgesetzter PE“ und der Kategorisierten Response, wurden fehlende Daten nicht durch Imputation ersetzt.

Dabei war das Fehlen von maximal fünf der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte erlaubt, ansonsten wurde das gesamte Intervall als „fehlend“ klassifiziert. Hierzu gab es zwei Ausnahmen. Fehlte das Ausgangswert-Intervall, wurde das Ausgangswert-Intervall soweit in den Stabilisierungszeitraums vor der Behandlungsphase vorverlegt, bis neun Datenpunkte vorlagen. Bei PE-Anpassungen, die durch unerwünschte Ereignisse bedingt waren, wurde das letzte Intervall verwendet, das nicht von den unerwünschten Ereignissen betroffen war.

Patienten mit fehlenden Werten in Woche 24 wurden nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder gewertet. Bei den binären, die Reduktion des PE-Bedarfs beschreibenden Endpunkten, wurden jeweils 100% der Patienten in der ITT-Population berücksichtigt.

Die Analyse der Endpunkte „Prozentuale und absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ umfasste in STEPS in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 40 Patienten und in der Placebo-Gruppe 43 Patienten, und damit insgesamt 83 von 86 Patienten (96,5%) der ITT-Population. Damit lag die Abweichung von der ITT-Population < 5% und wird als adäquat

angesehen. Mit fehlenden Daten für diese beiden Endpunkte wurde genauso so verfahren wie für die binären Endpunkte beschrieben.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die relevanten Endpunkte der Studien STEPS und CL0600-004

Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PE-Redukt. $\geq 20\%$	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PE-Redukt. um 1 Tag	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PE-Redukt. 100%	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kategorisierte Response	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PE-Redukt. prozentual [§]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PE-Redukt. absolut	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SBS-QoL [§]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE/SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

PE-Redukt. $\geq 20\%$: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder)

PE-Redukt. um 1 Tag: Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen

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

PE-Redukt. prozentual: Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung

PE-Redukt. absolut: Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung

SBS-QoL: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

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

§: Nicht erhoben in der Studie CL0600-004

Die primäre Analyse des nur in STEPS erhobenen Endpunktes „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und in der Placebo-Gruppe jeweils 43 Patienten (jeweils 100%) umfasste. Ein fehlender SBS-QoL-Wert für Woche 24 wurde durch den letzten nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessenen Wert (LOCF) adäquat ersetzt, ein fehlender SBS-QoL-Ausgangswert durch den letztverfügbaren Wert aus der Vorbehandlungsphase.

Die Analyse des Sicherheitsendpunktes „Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ wurde in den Safety-Populationen der Studien STEPS und CL0600-004 durchgeführt. Die Safety-Populationen umfassten alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. In STEPS waren dies 42 von 43 Patienten in der

Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und 43 von 43 Patienten in die Placebo-Gruppe, womit insgesamt 85 von 86 Patienten (98,8%) der ITT-Population berücksichtigt wurden. In der Studie CL0600-004 waren die ITT- und Safety-Populationen identisch.

Auf Studienebene liegt für beide Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial vor (Tabellen 4-59 und 4-60). Auf Endpunktebene lagen für alle Endpunkte eine Verblindung des Endpunkterhebers und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Die klinischen Studienberichte einschließlich des Substudienberichts zum SBS-QoL bilden die prospektiv geplanten Analysen jeweils vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diese Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle patientenrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

4.4.2.3 Ergebnisse der RCT STEPS und CL0600-004

4.4.2.3.1 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden wie in den Statistischen Analyseplänen der Zulassungsstudien beschrieben durchgeführt ((21); (20); (33); (34)). Wenn nicht ausdrücklich anders vermerkt, wurden die statistischen Tests zweiseitig auf einem alpha-Niveau von 0,05 und in STEPS adjustiert nach der Stratifizierungsvariablen, i.e. wöchentliches PE-Volumen bei Randomisierung ≤ 6 L oder > 6 L, durchgeführt. Weitere für die Darstellung des Zusatznutzens notwendige Analysen, insbesondere die Berechnungen der Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Absolute Risikoreduktion (ARR) erfolgten mit der Software Review Manager 5.3 der Cochrane Collaboration mit den von Deeks und Higgins beschriebenen Algorithmen (35). Meta-Analysen einschließlich der Erstellung von Forest-Plots und Berechnungen des Heterogenitätsmaßes I^2 und der Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer Heterogenität wurden ebenfalls mit Review Manager 5.3 durchgeführt.

4.4.2.3.2 Belege für und Hinweise auf Subgruppeneffekte

Die Wirksamkeitsanalysen (Tabellen 4-37 und 4-41) anhand patientenrelevanter Endpunkte lieferten Belege für und Hinweise auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-35) durch Merkmale mit *a priori* definierten Subgruppen (Tabelle 4-30). Aufgrund seines gemischt kategorialen Charakters waren Heterogenitätstests für den patientenrelevanten Endpunkt „Kategorisierte Response“ nicht möglich.

Das Geschlecht, die Ethnizität und die Alterskategorie waren keine Effektmodifikatoren.

Es gab einen Beleg für einen Subgruppeneffekt des Merkmals Land auf die prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs, jedoch kein Signal für einen Subgruppeneffekt

dieses Merkmals auf einen anderen Endpunkt. Daher wird dieser singuläre Befund als irrelevant erachtet.

Tabelle 4-35: Beobachtete Effektmodifikationen

Endpunkt / Parameter	Responderanalyse STEPS	Responderanalyse CL0600-004	Responderanalyse Meta-Analyse	Prozentuale PE-Reduktion STEPS§	Absolute PE-Reduktion STEPS	SBS-QoL MW-Vergleich STEPS§	SBS-QoL Responder STEPS§
PE-Volumen bei Randomisierung [#]	B			B	B		
Land [§]				B			
Geschlecht [#]							
Ethnizität [#]							
Alterskategorie [#]							
Kolon in Kontinuität	B			H	H		
Ileozökalklappe	B		H	B	B		
Stoma [#]	H			B	B		

§: Endpunkt wurde ausschließlich in STEPS erhoben

#: Kein prädefiniertes Subgruppen-bildendes Merkmal in der Studie CL0600-004 (20)

§: Kein prädefiniertes Subgruppen-bildendes Merkmal in der SBS-QoL-Analyse in STEPS (36)

Responderanalyse: Analyse des Endpunkts „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“

Meta-Analyse: Meta-Analyse der Studien STEPS und CL0600-004

MW: Mittelwert

B: Beleg für eine Effektmodifikation (Heterogenitätstest P -Wert $< 0,05$)

H: Hinweis auf eine Effektmodifikation (Heterogenitätstest $0,05 \leq P$ -Wert $< 0,2$)

□: Weder Beleg für noch Hinweis auf eine Effektmodifikation (Heterogenitätstest P -Wert $\geq 0,2$)

■: nicht zutreffend

Unterschiede in der postoperativen Anatomie erwiesen sich auch nicht als relevant für die Identifikation von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Zum Merkmal „Kolon in Kontinuität“ gab es nur in STEPS Signale für eine Effektmodifikation, nicht aber in der Studie CL0600-004. Zudem waren diese Signale beschränkt auf diejenigen Endpunkte, die inhaltlich teilweise überlappend Effekte auf den PE-Bedarf beschrieben. Die Belege für einen Subgruppeneffekt des Merkmals „Ileozökalklappe“ in STEPS waren hauptsächlich auf die Ergebnisse der lediglich drei Patienten mit

Ileozökalklappe in der Teduglutid-Gruppe zurückzuführen und hatten keine Entsprechung in der Studie CL0600-004. Ebenso ist das Merkmal „Stoma“ nicht als Effektivitätsmodifikator anzusehen, da die beobachteten Signale nicht gleichgerichtet sind. Im Falle der kontinuierlichen Endpunkte „Prozentuale und absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs“ waren die Effekte von Teduglutid in der Gruppe der Patienten mit Stoma größer, während in der primären Responderanalyse Patienten ohne Stoma mehr von der Behandlung mit Teduglutid profitierten.

Zu den Belegen für einen Subgruppeneffekt des Merkmals „PE-Volumen bei Randomisierung“ auf die den PE-Bedarf beschreibenden Endpunkte gab es keine korrelierenden Signale bei der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem wurde auch hier die Aussagekraft des Befundes durch die geringen Fallzahlen relativiert. Lediglich 7 Patienten in der Placebo-Gruppe und 8 Patienten in der Teduglutid-Gruppe hatten ein PE-Volumen bei Randomisierung ≤ 6 L/Woche.

Insofern unterstützen diese Analysen die Empfehlung der von der European Medicines Agency (EMA) herangezogenen Experten, in Anbetracht der Seltenheit und Heterogenität des KDS von einer Subgruppendefinition abzusehen (4).

Daher werden im Folgenden die jeweiligen Subgruppenergebnisse für die betreffenden Merkmale in den Tabellen 4-37 und 4-41 wiedergegeben, aber nicht diskutiert.

4.4.2.3.3 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen

Die in der Studie CL0600-004 beobachteten Effekte von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag auf die Wirksamkeitsendpunkte waren grundsätzlich kleiner als in STEPS (Tabellen 4-37, 4-40, 4-41; Abbildungen 5, 6, 7) bei weitgehend vergleichbaren Studienpopulationen (Tabellen 4-28 und 4-29). Zum einen sah die EMA im Design der Studie CL0600-004 ein nicht vernachlässigbares Risiko für einen Fehler 2. Grades (4). Zum anderen ist von einer Protokoll-bedingten Limitierung der Teduglutid-Effekte in der Studie CL0600-004 auszugehen, da in STEPS die Reduktion der PE-Volumina früher, häufiger und schneller als in der Studie CL0600-004 erfolgen konnte (Tabelle 4-33). Daher konzentrieren sich die Ausführungen im Folgenden auf die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Studie STEPS. Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Studie CL0600-004 haben dagegen nur kommentierenden Charakter, was insbesondere auch bei der Würdigung der Ergebnisse der Meta-Analysen zu berücksichtigen ist.

STEPS erreichte ihr Ziel, die Überlegenheit von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag vs. Placebo in der Behandlung erwachsener KDS-Patienten für den primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“ nachzuweisen (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Zusammenfassung

Endpunkt	Population	Teduglutid 0,05 mg /kg Körpergewicht/Tag vs. Placebo OR oder MWD [95%-KI]	P-Wert	Positiver Effekt von Teduglutid	Gleich- gerichteter Effekt in CL0600-004
Primärer Endpunkt					
PE-Redukt. ≥ 20%	ITT	OR 3,89 [1,59; 9,56]	0,003 ^C	ja	ja
Weitere patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte					
PE-Redukt. um 1 Tag	ITT	OR 3,61 [1,40; 9,30]	0,008 ^M	ja	ja
PE-Redukt. 100%	ITT	n.a.	n.a.	nein [#]	n.a. [#]
Kategorisierte Response	ITT	*	0,004 ^C	ja	ja
PE-Redukt. prozentual	ITT	MWD -11,12 [-20,43; -1,81]	0,02 ^{IV}	ja	n.a. [§]
PE-Redukt. absolut	ITT	MWD -1,90 [-3,35; -0,45]	0,01 ^{IV}	ja	ja
SBS-QoL	SBS-QoL- PP	MWD -7,76 [-21,09; 5,57]	0,2286 ^W	ja	n.a. [§]

PE-Redukt. ≥ 20%: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24

PE-Redukt. um 1 Tag: Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen

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

PE-Redukt. prozentual: Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung

PE-Redukt. absolut: Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung

SBS-QoL: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert – Summenscore

SBS-QoL-PP: Die SBS-QoL-PP-Population umfasste alle diejenigen Patienten der PP-Population, deren SBS-QoL-Ausgangswert größer als 18,4 war, und für die ein SBS-QoL-Wert für Woche 20 oder Woche 24 vorlag.

#: In STEPS konnte bei keinem Patienten die PE vollständig abgesetzt werden, in Studie CL0600-004 dagegen bei zwei Patienten aus der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe.

§: Endpunkte, die in der Studie CL0600-004 nicht erhoben wurden.

MWD: Mittelwertdifferenz

OR: Odds Ratio

KI: Konfidenzintervall

C: Erweiterter Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit standardisierten mittleren Rängen adjustiert nach der Stratifikationsvariablen PE-Volumen bei Randomisierung

M: Mantel-Haenszel-Test

IV: Inverse Varianz

W: Zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummentest

*Gemischter kategorialer Endpunkt, für den keine Konfidenzintervalle berechnet werden können (Tabellen 4-37, 4-39, 4-40, 4-41)

Gleichgerichtet und ebenso statistisch signifikant waren die Effekte von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag auf die weiteren Wirksamkeitsendpunkte „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“, „Kategorisierte Response“, „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ und „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-“

Dosierung“. Für den Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ wurde ein gleichgerichteter Effekt mit numerischem Vorteil von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber Placebo ermittelt (Tabelle 4-36).

Im Detail sind die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen für die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und die Placebo-Gruppe in den Tabellen 4-37, 4-39, 4-40 und 4-41 dargestellt. Es sind Ergebnisse nur für diejenigen prädefinierten Subgruppen zusammengestellt, für die es nach Maßgabe eines Heterogenitätstests einen Beleg ($P < 0,05$) für oder einen Hinweis ($0,05 \leq P < 0,2$) auf einen Subgruppeneffekt gibt.

4.4.2.3.3.1 Primärer Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“

In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe waren am Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase 27 (62,8%) Responder, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 13 (30,2%) Responder. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (OR 3,89, 95%-KI 1,59; 9,56, $P = 0,003$) (Tabelle 4-37).

Die klinische Relevanz des Responsekriteriums wurde von der EMA, den von ihr herangezogenen Experten und Patientenvertretern bestätigt (4). Darüber hinaus lieferte die primäre Analyse des Endpunkts „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ einen Beleg ($P = 0,0117$) für eine Interaktion zwischen dem Erreichen dieses Responsekriteriums und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL, und wies einen statistisch signifikanten Effekt ($P = 0,0051$) einer nach diesem Kriterium definierten Response auf die Veränderung der Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen nach (Tabelle 4-42). Damit beinhaltet diese Responseudefinition bereits eine Schwelle der klinischen Relevanz. Nach dieser Maßgabe wird der in STEPS beobachtete, positive Effekt von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe als klinisch relevante, „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ angesehen und als deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA gewertet.

Eine Meta-Analyse der Studien STEPS und CL0600-004 anhand des Odds Ratios zeigte eine geringe Wahrscheinlichkeit für und ein sehr geringes Ausmaß an Heterogenität ($P = 0,31$, $I^2 = 3\%$) in Bezug auf diesen Endpunkt, so dass eine Darstellung des gemeinsamen Effekts gerechtfertigt erscheint (Abbildung 3).

Zur Bewertung des Einflusses fehlender Daten und der Robustheit der Responderanalyse wurden *a priori* definierte Sensitivitätsanalysen (21) durchgeführt, mit denen die Auswirkungen verschiedener Situationen auf das Ergebnis der Responderanalyse untersucht wurden: A. eine nach Woche 2 geplante Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung fand nicht statt, B. das wöchentliche PE-Volumen konnte für die vorangegangenen 14 Tage nicht berechnet werden, oder C. für mindestens einen Tag innerhalb der vorangegangenen 14 Tage

fehlte ein PE-Wert im Tagebuch. Dazu wurde die Responderanalyse jeweils unter Beachtung einer der folgenden Regeln wiederholt:

Patienten mit abgeschlossener Behandlung

Es wurden nur Patienten mit einer Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung in Woche 24 eingeschlossen.

Non-Responder mit weniger als neun PE-Tagesangaben

Bei Patienten mit weniger als 9 PE-Tagesangaben innerhalb der vorangegangenen 14 Tage vor den Visiten zur Überprüfung der PE-Dosierung in Woche 20 und Woche 24 wurden in den Zeiträumen zwischen Woche 16 und Woche 20, sowie zwischen Woche 20 und Woche 24 die letzten 9 Tage mit PE-Tagesangaben seit der letzten Visite identifiziert. Patienten wurden bei weniger als 9 PE-Tagesangaben, die nicht wegen einer UE-bedingten PE-Anpassung aus der Analyse ausgeschlossen wurden, als Non-Responder gewertet. Alle anderen Patienten wurden wie in der primären Responderanalyse behandelt.

Ausschluss mit weniger als neun PE-Tagesangaben

Patienten mit weniger als 9 PE-Tagesangaben innerhalb der vorangegangenen 14 Tage vor den Visiten zur Überprüfung der PE-Dosierung in Woche 20 und Woche 24 wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Alle anderen Patienten wurden wie in der primären Responderanalyse behandelt.

Non-Responder wegen fehlender PE-Tagesangabe in Woche 20 oder Woche 24 (Worst Case Analyse)

Patienten, bei denen für mindestens einen Tag innerhalb der vorangegangenen 14 Tage vor den Visiten zur Überprüfung der PE-Dosierung in Woche 20 oder Woche 24 ein PE-Wert im Tagebuch fehlte, wurden als Non-Responder gewertet. Alle anderen Patienten wurden wie in der primären Responderanalyse behandelt.

Ausschluss wegen fehlender PE-Tagesangabe in Woche 20 oder Woche 24

Patienten, bei denen für mindestens einen Tag innerhalb der vorangegangenen 14 Tage vor den Visiten zur Überprüfung der PE-Dosierung in Woche 20 oder Woche 24 ein PE-Wert im Tagebuch fehlte, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Alle anderen Patienten wurden wie in der primären Responderanalyse behandelt.

Non-Responder wegen fehlenden wöchentlichen PE-Volumens

Patienten, für die das wöchentliche PE-Volumen in einem 14-tägigen Intervall vor irgendeiner Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung zwischen Woche 4 und Woche 24 nicht berechnet werden konnte, wurden als Non-Responder gewertet. Alle anderen Patienten wurden wie in der primären Responderanalyse behandelt.

Ausschluss wegen fehlenden wöchentlichen PE-Volumens

Patienten, für die das wöchentliche PE-Volumen in einem 14-tägigen Intervall vor irgendeiner Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung zwischen Woche 4 und dem Studienende nicht

berechnet werden konnte, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Alle anderen Patienten wurden wie in der primären Responderanalyse behandelt.

Letzte zwei Visiten zur Überprüfung der PE-Dosierung

Die Response wurde nicht ausschließlich aufgrund der Angaben zum wöchentlichen PE-Volumen zu Woche 20 und Woche 24 bestimmt, sondern aufgrund der letzten beiden, mindestens 14 Tage auseinanderliegenden, aufeinanderfolgenden Visiten, die verwertbare Angaben zum wöchentlichen PE-Volumen lieferten. Patienten, die nicht zumindest die Visite in Woche 4 und eine mindestens 14 Tage später stattfindende Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung hatten, wurden als Non-Responder gewertet.

Alle Sensitivitätsberechnungen (Tabelle 4-38) bestätigen die Ergebnisse der primären Analysen, so dass eine mögliche Verzerrung des Effektes unwahrscheinlich ist. Selbst im für Teduglutid unvorteilhaftesten Szenario „Letzte zwei Visiten zur Überprüfung der PE-Dosierung“ lag das untere Limits des 95%-KI deutlich über 1 (OR 3,48, 95%-KI 1,44; 8,46), und der Unterschied zum Ergebnis der primären Analyse (OR 3,89, 95%-KI 1,59; 9,56) war nur gering.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Responderanalysen

Population	Placebo		Teduglutid		Teduglutid vs. Placebo				
	Studie Subgruppe	Total N	Verbessert N (%)	Total N	Verbessert N (%)	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	OR P-Wert
Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“									
STEPS ITT	43	13 (30,2%)	43	27 (62,8%)	2,08 [1,25; 3,46]	0,33 [0,13; 0,52]	3,89 [1,59; 9,56]	0,003	
CL0600-004 ITT	16	1 (6,3%)	35	16 (45,7%)	7,31 [1,06; 50,48]	0,39 [0,19; 0,60]	12,63 [1,50; 106,37]	0,02	
Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 – Subgruppenergebnisse									
STEPS PE-Volumen bei Randomisierung (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,03, $I^2 = 78,8\%$)									
PE-Volumen ≤ 6 L/Woche	7	3 (42,9%)	8	2 (25,0%)	0,58 [0,13; 2,55]	-0,18 [-0,65; 0,30]	0,44 [0,05; 3,98]	0,47	
PE-Volumen > 6 L/Woche	36	10 (27,8%)	35	25 (71,4%)	2,57 [1,46; 4,53]	0,44 [0,23; 0,65]	6,50 [2,31; 18,28]	0,0004	
STEPS Kolon in Kontinuität (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,05, $I^2 = 74,8\%$)									
Kolon in Kontinuität	23	9 (39,1%)	26	14 (53,8%)	1,38 [0,74; 2,56]	0,15 [-0,13; 0,42]	1,81 [0,58; 5,66]	0,30	
Kolon nicht in Kontinuität	20	4 (20,0%)	17	13 (76,5%)	3,82 [1,53; 9,55]	0,56 [0,30; 0,83]	13,00 [2,71; 62,32]	0,001	
CL0600-004 Kolon in Kontinuität (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,22, $I^2 = 33,2\%$)									
Kolon in Kontinuität	11	0 (0,0%)	26	13 (50,0%)	12,00 [0,78; 185,76]	0,50 [0,28; 0,72]	23,00 [1,23; 430,82]	0,04	
Kolon nicht in Kontinuität	5	1 (20,0%)	9	3 (33,3%)	1,67 [0,23; 12,09]	0,13 [-0,33; 0,60]	2,00 [0,15; 26,73]	0,60	

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

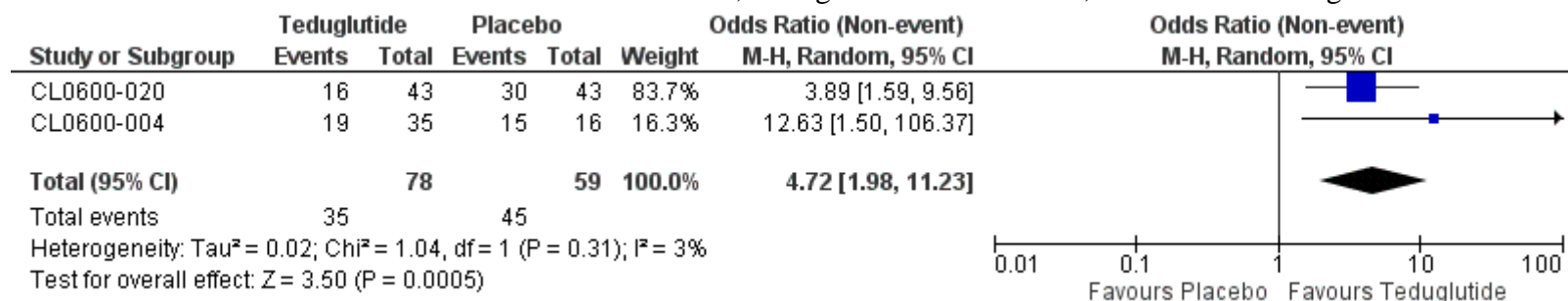
Population Studie Subgruppe	Placebo		Teduglutid		Teduglutid vs. Placebo			
	Total N	Verbessert N (%)	Total N	Verbessert N (%)	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	OR P-Wert
Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 – Subgruppenergebnisse								
STEPS Ileozökalklappe (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,03, $I^2 = 79,9\%$)								
Mit Ileozökalklappe	10	5 (50,0%)	3	0 (0,0%)	0,25 [0,02; 3,57]	-0,50 [-0,94; -0,06]	0,14 [0,01; 3,47]	0,89
Ohne Ileozökalklappe	33	8 (24,2%)	40	27 (67,5%)	2,78 [1,47; 5,28]	0,43 [0,23; 0,64]	6,49 [2,31; 18,27]	0,0004
CL0600-004 Ileozökalklappe (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,66, $I^2 = 0\%$)								
Mit Ileozökalklappe	1	0 (0,0%)	5	3 (60,0%)	2,33 [0,19; 28,25]	0,60 [-0,12; 1,32]	4,20 [0,12; 151,97]	0,43
Ohne Ileozökalklappe	15	1 (6,7%)	30	13 (43,3%)	6,50 [0,94; 45,11]	0,37 [0,15; 0,58]	10,71 [1,24; 92,23]	0,03
STEPS Stoma (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,07, $I^2 = 69,8\%$)								
Mit Stoma	26	10 (38,5%)	22	12 (54,5%)	1,42 [0,76; 2,63]	0,16 [-0,12; 0,44]	1,92 [0,61; 6,08]	0,27
Ohne Stoma	17	3 (17,6%)	21	15 (71,4%)	4,05 [1,40; 11,71]	0,54 [0,27; 0,80]	11,67 [2,44; 55,83]	0,002

OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko, ARR: Absolute Risikoreduktion.

Dargestellt sind nur Ergebnisse für diejenigen Subgruppen, für die es nach Maßgabe des Heterogenitätstests einen Beleg für (*P*-Wert < 0,05) oder einen Hinweis ($0,05 \leq P\text{-Wert} < 0,2$) auf einen Subgruppeneffekt gibt.

(CSR20 Tab. 11-6 (5), 14.2.1.1, 14.2.1.3, 14.2.1.8, 14.2.1.9, 14.2.1.10 (19); CSR04 Tab. 11-9 (7), 14.2.2.15, 14.2.2.23, 14.2.2.25 (22))

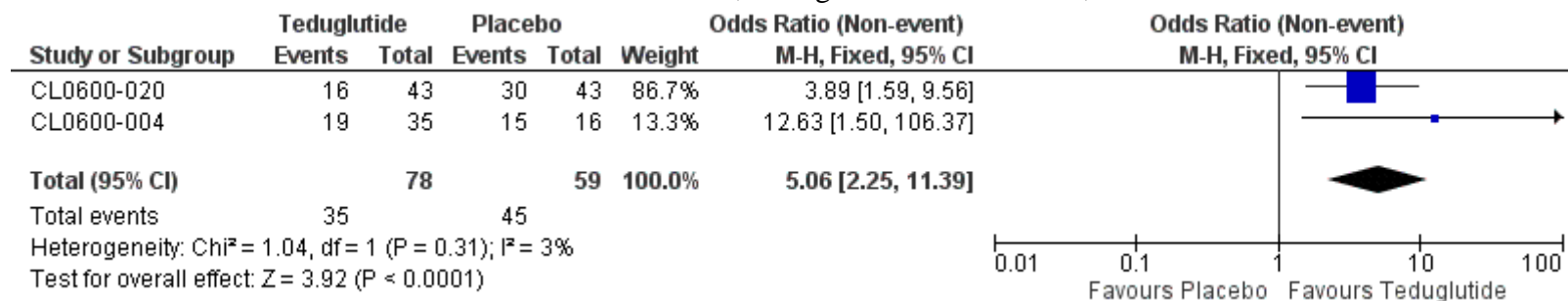
Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten



In der Spalte Events ist jeweils die Anzahl der Non-Responder angegeben.

Da die in beiden Studien STEPS und CL0600-004 beobachteten Effekte in hohem Maße homogen sind, ist eine Meta-Analyse unter der Annahme eines festen Effekts ausreichend (37) (Abbildung 4).

Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit festen Effekten



Meta-Analysen anhand des Relativen Risikos lieferten für den Heterogenitätstest einen P-Wert unter 0,2 ($P = 0,18$; $I^2 = 45\%$), so dass von einer statistischen Zusammenfassung abgesehen werden sollte (37). Der Vollständigkeit halber sei hier dennoch vermerkt, dass ein Modell mit festen Effekten einen statistisch signifikanten Effekt von Teduglutid auswies (RR 2,58, 95%-KI 1,54; 4,32), was im Modell mit zufälligen Effekten nicht bestätigt wurde (RR 2,88, 95%-KI 0,89; 9,36).

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Sensitivitätsanalysen der Responderanalyse der Studie STEPS

Regel	Placebo		Teduglutid		Teduglutid vs. Placebo		
	Total N	Verbessert N (%)	Total N	Verbessert N (%)	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]
Patienten mit abgeschlossener Behandlung	39	13 (33,3%)	39	27 (69,2%)	2,08 [1,27; 3,39]	0,36 [0,15; 0,57]	4,50 [1,74; 11,65]
Non-Responder mit weniger als neun PE-Tagesangaben	43	13 (30,2%)	43	27 (62,8%)	2,08 [1,25; 3,46]	0,33 [0,13; 0,52]	3,89 [1,59; 9,56]
Ausschluss mit weniger als neun PE- Tagesangaben	39	13 (33,3%)	38	27 (71,1%)	2,13 [1,31; 3,47]	0,38 [0,17; 0,58]	4,91 [1,87; 12,91]
Non-Responder wegen fehlender PE-Tagesangabe in Woche 20 oder Woche 24 (Worst Case Analyse)	43	13 (30,2%)	43	27 (62,8%)	2,08 [1,25; 3,46]	0,33 [0,13; 0,52]	3,89 [1,59; 9,56]
Ausschluss wegen fehlender PE- Tagesangabe in Woche 20 oder Woche 24	37	13 (35,1%)	38	27 (71,1%)	2,02 [1,25; 3,28]	0,36 [0,15; 0,57]	4,53 [1,71; 11,99]
Non-Responder wegen fehlenden wöchentlichen PE-Volumens	43	13 (30,2%)	43	26 (60,5%)	2,00 [1,20; 3,35]	0,30 [0,10; 0,50]	3,53 [1,45; 8,62]
Ausschluss wegen fehlenden wöchentlichen PE-Volumens	37	13 (35,1%)	36	26 (72,2%)	2,06 [1,27; 3,33]	0,37 [0,16; 0,58]	4,80 [1,78; 12,97]
Letzte zwei Visiten zur Überprüfung der PE-Dosierung	43	15 (34,9%)	43	28 (65,1%)	1,87 [1,17; 2,97]	0,30 [0,10; 0,50]	3,48 [1,44; 8,46]

(CSR20 Tab. 11-7 (5))

4.4.2.3.3.2 Weitere Wirksamkeitsendpunkte

Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen

In der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe hatten am Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase 21 Patienten einen infusionsfreien Tag dazugewonnen, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 9 Patienten.

Die Analyse dieses Endpunktes auf Basis der gesamten ITT-Population ergab folgende Schätzer und 95%-Konfidenzintervalle (Tabelle 4-39): OR 3,61, 95%-KI 1,40; 9,30, $P = 0,008$; RR 2,33, 95%-KI 1,21; 4,50; ARR 0,28, 95%-KI 0,09; 0,47. Damit hatte die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe.

Da es sich bei diesem Endpunkt um eine Konkretisierung des primären Wirksamkeitsendpunktes handelt (Abschnitt 4.4.2.2.1.2), ist auch das Erreichen des darin enthaltenen Responsekriteriums als klinisch relevanter Effekt anzusehen. Nach dieser Maßgabe wird der in STEPS beobachtete, positive Effekt von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag auf diesen Endpunkt als klinisch relevante, „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ angesehen und als deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA gewertet.

Die kommentierenden Ergebnisse der Meta-Analysen dieses Endpunkts für die Studien STEPS und CL0600-004 sind den Abbildungen 5 und 6 zu entnehmen.

Patienten mit vollständig abgesetzter PE

In STEPS konnte bei keinem Patienten die PE vollständig abgesetzt werden. Aussagen zum Zusatznutzen von Teduglutid waren nicht ableitbar.

Dies gelang allerdings bei zwei Patienten aus der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe in Studie CL0600-004, was in diesem Kontext jedoch nur einen kommentierenden Charakter hat (Tabelle 4-39).

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Analyse weiterer binärer Endpunkte

Population Studie Subgruppe	Placebo		Teduglutid		Teduglutid vs. Placebo			
	Total N	Verbessert N (%)	Total N	Verbessert N (%)	RR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	OR [95%-KI]	OR P-Wert
Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“								
STEPS ITT	43 [§]	9 (20,9%)	43 [§]	21 (48,8%)	2,33 [1,21; 4,50]	0,28 [0,09; 0,47]	3,61 [1,40; 9,30]	0,008
CL0600-004 ITT	16	4 (25,0%)	35	11 (31,4%)	1,26 [0,47; 3,35]	0,06 [-0,20; 0,33]	1,38 [0,36; 5,24]	0,64
Endpunkt „Patienten mit vollständig abgesetzter PE“								
STEPS ITT	43	0 (0%)	43	0 (0%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
CL0600-004 ITT	16	0 (0%)	35	2 (5,7%)	2,36 [0,12; 46,54]	0,06 [-0,06; 0,17]	2,46 [0,11; 54,29]	0,57
Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens 18,4 Skaleneinheiten verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“								
STEPS SBS-QoL-PP	35 [#]	11 (31,4%)	35 [#]	11 (31,4%)	1,00 [0,73; 1,37]	0,00 [-0,22; 0,22]	1,00 [0,36; 2,74]	1,00

§: Die nach dem Statistischen Analyseplan durchgeführte, ursprüngliche Analyse dieses Endpunktes wurde in der Gruppe derjenigen Patienten aus der ITT-Population von STEPS durchgeführt, die die Behandlung abgeschlossen hatten, und umfasste damit sowohl in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe jeweils 39 Patienten. Die Anzahl der gegenüber der vollständigen ITT-Population nicht berücksichtigten Studienabbrecher war in beiden Studienarmen gleich groß (N = 4), wobei Studienabbrecher nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder zu werten waren.

#: Die Analyse des SBS-QoL umfasste alle diejenigen Patienten der PP-Population, deren SBS-QoL-Ausgangswert größer als 18,4 war, und für die ein SBS-QoL-Wert für Woche 20 oder Woche 24 vorlag.

n.a. nicht anwendbar

(CSR20 11.4.1.2.4 (5), Tab. 14.2.3.3 (19); CSR04 Tab. 11-6, 11-10 (7); CSR20_SBS-QoL Tab. 2.4.1.1 (36))

Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten

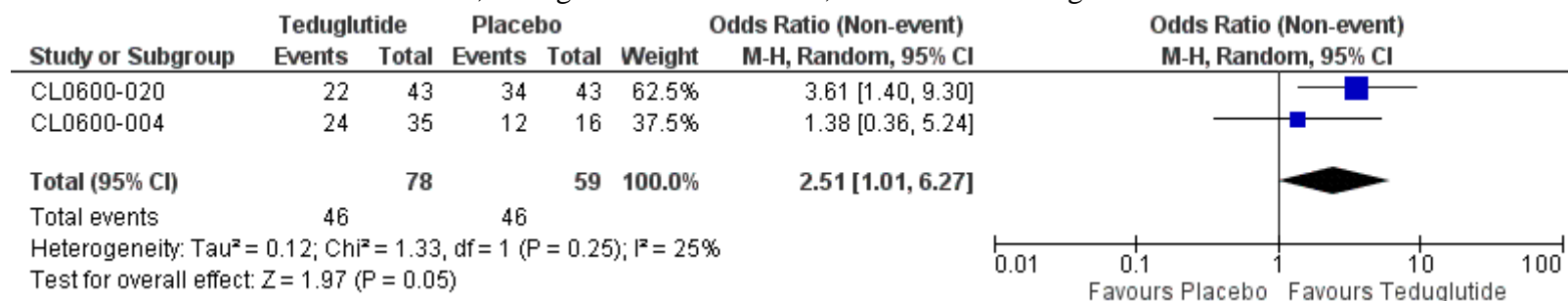
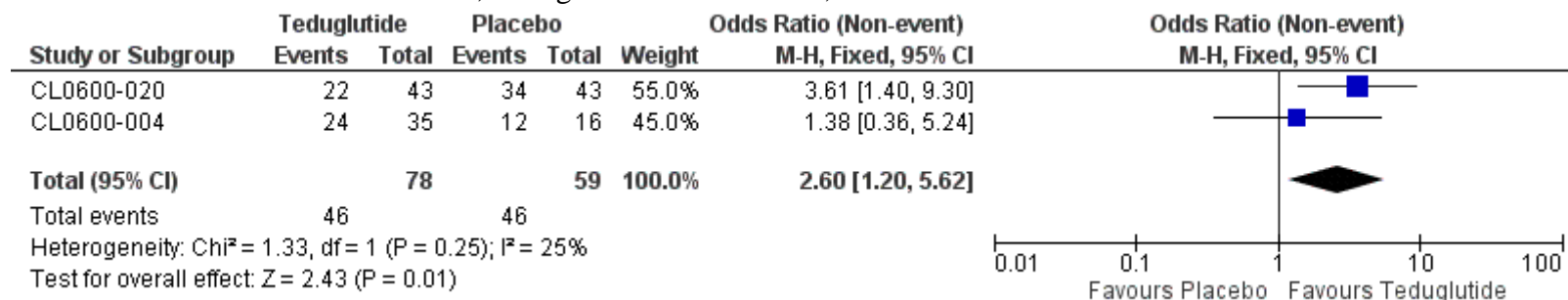


Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit festen Effekten



Meta-Analysen anhand des Relativen Risikos zeigten bei geringer Heterogenität ($P = 0,30$; $I^2 = 5\%$) sowohl im Modell mit zufälligen Effekten (RR 1,91, 95%-KI 1,09; 3,37) als auch mit festen Effekten (RR 1,93, 95%-KI 1,12; 3,30) einen statistisch signifikanten, positiven Effekt von Teduglutid.

Kategorisierte Response

Auch anhand des Endpunkts „Kategorisierte Response“ konnte ein statistisch signifikanter ($P = 0,004$), positiver Effekt von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gezeigt werden (Tabelle 4-40). Aufgrund der fraglichen klinischen Relevanz dieses Endpunkts (4) wird jedoch keine Aussage zum Zusatznutzen von Teduglutid abgeleitet.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass dieser Effekt von Teduglutid bereits in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe der Studie CL0600-004 beobachtet wurde (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Endpunkt „Kategoriale Response“

Population	Placebo		Teduglutid		Teduglutid vs. Plc
Studie Subgruppe	Total N	Patienten mit ... GRS 0 GRS 1 GRS 2 GRS 3 GRS 4 GRS 5 N (%)	Total N	Patienten mit ... GRS 0 GRS 1 GRS 2 GRS 3 GRS 4 GRS 5 N (%)	P-Wert
STEPS ITT	43	30 (69,8%) 1 (2,3%) 6 (14,0%) 2 (4,7%) 4 (9,3%) 0 (0%)	43	16 (37,2%) 3 (7,0%) 13 (30,2%) 4 (9,3%) 7 (16,3%) 0 (0%)	0,004
CL0600-004 ITT	16	15 (93,8%) 0 (0%) 1 (6,3%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)	35	19 (54,3%) 6 (17,1%) 6 (17,1%) 0 (0%) 2 (5,7%) 2 (5,7%)	0,007

GRS 0 : kein Ansprechen, GRS 5 : PE vollständig abgesetzt

Gemischter kategorialer Endpunkt, für den keine Konfidenzintervalle berechnet werden können.

(CSR20 Tab. 14.2.2.33 (19); CSR04 Tab. 11-6, 11-7 (7))

Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung

Bis zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung gab es in STEPS einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und der Placebo-Gruppe (MW-Differenz -11,12, 95%-KI -20,43; -1,81, $P = 0,02$) zugunsten von Teduglutid.

Da eine prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs bereits vom primären Endpunkt der Studie STEPS abgedeckt wird, wird von diesem Ergebnis keine weitere Aussage zum Zusatznutzen von Teduglutid abgeleitet.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen: Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Population	Placebo				Teduglutid				Teduglutid vs. Plc			
	Studie 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 „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“												
STEPS ITT	43				-21,01 (24,35)	43				-32,13 (18,71)	-11,12 [-20,43; -1,81]	0,02
Endpunkt „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ – Subgruppenanalysen												
STEPS PE-Volumen bei Randomisierung (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,04, $I^2 = 76,9\%$)												
PE-Volumen ≤ 6 L/Woche	7				-42,65 (35,02)	7				-25,61 (21,67)	17,04 [-13,47; 47,55]	
PE-Volumen > 6 L/Woche	36				-16,80 (19,73)	33				-33,52 (18,09)	-16,72 [-25,64; -7,80]	
STEPS Kolon in Kontinuität (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,09, $I^2 = 64,4\%$)												
Kolon in Kontinuität	23				-23,45 (21,55)	25				-28,02 (18,07)	-4,57 [-15,87; 6,73]	
Kolon nicht in Kontinuität	20				-18,20 (27,52)	15				-38,98 (18,29)	-20,78 [-35,98; -5,58]	
STEPS Ileozökklappe (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,0009, $I^2 = 90,8\%$)												
Mit Ileozökklappe	10				-31,70 (23,43)	3				-15,90 (5,12)	15,80 [0,17; 31,43]	
Ohne Ileozökklappe	33				-17,77 (24,02)	37				-33,45 (18,81)	-15,68 [-25,87; -5,49]	
STEPS Stoma (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,02, $I^2 = 82,1\%$)												
Mit Stoma	17				-17,72 (25,93)	19				-41,00 (16,88)	-23,28 [-37,76; -8,80]	
Ohne Stoma	26				-23,16 (23,52)	21				-24,12 (16,85)	-0,96 [-12,52; 10,60]	

Population	Placebo				Teduglutid				Teduglutid vs. Plc		
	Studie Subgruppe	N	Ausgangswert MW	Letzte Visite MW (SD)	MW Veränderung (SD)	N	Ausgangswert MW	Letzte Visite MW (SD)	MW Veränderung (SD)	MW-Differenz [95%-KI]	P-Wert
Endpunkt „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“											
STEPS ITT	43	13,37	10,99 (7,22)	-2,38 (2,79)	40	12,70	8,42 (5,28)	-4,28 (3,81)	-1,90 [-3,35; -0,45]	0,01	
CL0600-004 ITT	16	10,72	9,88 (6,02)	-0,84 (1,38)	34	9,62	7,79 (4,49)	-1,83 (2,97)	-0,99 [-2,20; 0,22]	0,11	
Endpunkt „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs [L] vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ – Subgruppenanalysen											
STEPS PE-Volumen bei Randomisierung (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,005, $I^2 = 87,5\%$)											
PE-Volumen ≤ 6 L/Woche	7			-2,15 (2,53)	7			0,84 (-1,02)	1,13 [-0,84; 3,10]		
PE-Volumen > 6 L/Woche	36			-2,43 (2,87)	33			-4,97 (3,83)	-2,54 [-4,15; -0,93]		
STEPS Kolon in Kontinuität (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,07, $I^2 = 69,1\%$)											
Kolon in Kontinuität	23			-2,38 (2,52)	25			-3,22 (2,86)	-0,84 [-2,36; 0,68]		
Kolon nicht in Kontinuität	20			-2,38 (3,15)	15			-6,06 (4,57)	-3,68 [-6,37; -0,99]		
STEPS Ileozökalklappe (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,003, $I^2 = 88,7\%$)											
Mit Ileozökalklappe	10			-2,42 (2,18)	3			-1,11 (0,81)	1,31 [-0,32; 2,94]		
Ohne Ileozökalklappe	33			-2,37 (2,99)	37			-4,54 (3,84)	-2,17 [-3,77; -0,57]		
STEPS Stoma (<i>P</i> -Wert Heterogenitätstest = 0,03, $I^2 = 79,9\%$)											
Mit Stoma	17			-2,54 (3,13)	19			-6,11 (4,36)	-3,57 [-6,03; -1,11]		
Ohne Stoma	26			-2,28 (2,61)	21			-2,63 (2,26)	-0,35 [-1,74; 1,04]		

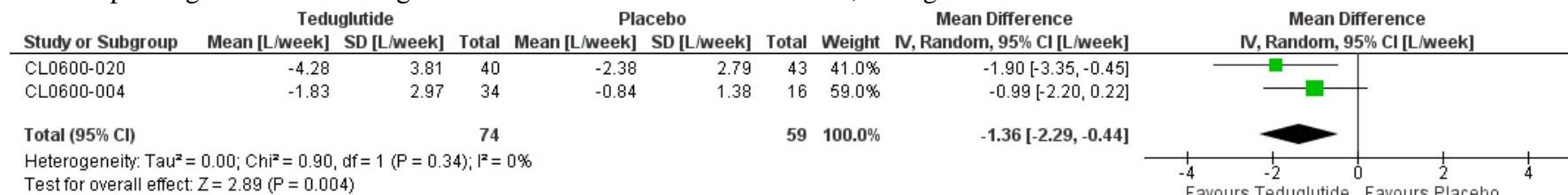
Population Studie Subgruppe	Placebo			Teduglutid			Teduglutid vs. Plc			
	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Veränderung (SD)	N	Ausgangswert MW (SD)	Letzte Visite MW (SD)	MW Veränderung (SD)	MW- Differenz [95%-KI]	P-Wert
Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert - Summenscore“										
STEPS SBS-QoL-PP	35	75,17 (33,15)	68,57 (38,12)	-6,59 ^{P1} (28,79)	35	82,82 (30,64)	68,47 (31,92)	-14,35 ^{P2} (28,11)	-7,76 [-21,09; 5,57]	0,2286 ^W
Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert – Subscore 1“										
STEPS SBS-QoL-PP	35	48,88 (22,35)	44,08 (25,25)	-4,81 ^{P3} (20,82)	35	55,20 (19,74)	45,71 (21,53)	-9,49 ^{P4} (19,37)	-4,68 [-14,10; 4,74]	0,3124 ^W
Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert – Subscore 2“										
STEPS SBS-QoL-PP	35	26,28 (12,24)	24,49 (13,69)	-1,79 ^{P5} (8,85)	35	27,62 (12,75)	22,75 (11,95)	-4,87 ^{P6} (10,84)	-3,08 [-7,72; 1,56]	0,2620 ^W

P-Werte für Vergleiche zwischen SBS-QoL-Ausgangswert und letzter Visite innerhalb der Behandlungsgruppen:

P1: 0,3168; P2: 0,0038; P3: 0,2824; P4: 0,0109; P5: 0,3168; P6: 0,0225

(CSR20 Tab. 11-8 (5), 14.2.2.1, 14.2.2.3, 14.2.2.8, 14.2.2.9, 14.2.2.10 (19); CSR04 Tab. 11-12 (7), 14.2.3.3 (22); CSR20-QoL Tab. 2.3.1.1, 2.3.1.2, 2.3.1.3.1-2.3.1.3.4 (36))

Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo



(CSR20 11.4.1.3.3 (5); CSR04, 11.4.1.2.2.1 (7))

Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung

Bis zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung verringerte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Placebo-Gruppe 13,37 L/Woche; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 12,70 L/Woche) in STEPS der durchschnittliche, wöchentliche PE-Bedarf in der Placebo-Gruppe um 2,38 L (SD 2,79 L), in der Teduglutid-Gruppe um 4,28 L (SD 3,81 L). Die Mittelwertdifferenz von 1,90 L zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant (95%-KI -3,35 L; -0,45 L, $P = 0,01$, Tabelle 4-41).

Diese etwa doppelt so hohe Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs wird als klinisch relevant angesehen. Da bisher jedoch keine Minimal Important Difference (MID) für diesen Endpunkt bestimmt wurde, wird der beobachtete positive Effekt von Teduglutid konservativ als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA angesehen.

Der in Abbildung 7 gezeigte Forest Plot unterstreicht die Konsistenz der in den Studien STEPS und CL0600-004 beobachteten Effekte von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag auf diesen Endpunkt.

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert

In STEPS gab es keinen statistisch signifikanten Effekt der Behandlung mit Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag auf die mit dem SBS-QoL gemessene, gesundheitsbezogene Lebensqualität ($P = 0,8112$, Tabelle 4-42). Somit lässt sich von diesem Ergebnis keine Aussage zum Zusatznutzen von Teduglutid ableiten.

Bedeutend für die Bewertung der klinischen Relevanz des primären Endpunkts von STEPS ist jedoch der statistisch signifikante Einfluss einer dem Endpunkt entsprechenden Reduktion des PE-Bedarfs auf die Lebensqualität ($P = 0,0051$, Tabelle 4-42).

Tabelle 4-42: Veränderung der Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen: Einflussfaktoren

Faktor	ITT (N = 86) P-Wert	SBS-QoL-PP (N = 70) P-Wert
SBS-QoL-Ausgangswert	< 0,0001	0,0009
Behandlung (Teduglutid vs. Placebo)	0,8112	0,9127
PE-Reduktion (Responder vs. Non-Responder)	0,0051	0,0194
Interaktion zwischen Behandlung und PE-Reduktion	0,0117	0,0290

Basis war ein ANCOVA-Modell mit dem SBS-QoL-Ausgangswert, der PE-Reduktion, der Behandlung und der Interaktion von PE-Reduktion und Behandlung als Kovariablen und die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen als abhängige Variable. Der Einfluss der Faktoren wurde durch einen F-Test auf einem α -Niveau von 0,05 berechnet.

(CSR20-QoL Tab. 9.2.1 (36))

Analysen in der SBS-QoL-PP-Population, die alle diejenigen Patienten der PP-Population umfasste, deren SBS-QoL-Ausgangswert größer als die MID von 18,4 ((36); (32)) war,

zeigten numerische Vorteile der Patienten in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe gegenüber den Patienten in der Placebo-Gruppe sowohl in Bezug auf die Veränderung des SBS-QoL-Summscores (MW-Differenz -7,76), als auch der SBS-QoL-Subscores 1 und 2 (MW-Differenzen -4,68 und -3,08) (Tabelle 4-41).

Responderanalysen in der SBS-QoL-PP-Population mit der MID von 18,4 bestätigten das Ergebnis der primären Analyse in der ITT-Population (Tabelle 4-39).

4.4.2.3.4 Ergebnisse der Sicherheitsanalysen

Tabelle 4-43 fasst die Inzidenz der Todesfälle und anderer unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in STEPS zusammen, Tabelle 4-44 die Inzidenz der Todesfälle und anderer unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Studie CL0600-004.

Tabelle 4-43: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in STEPS (Safety-Population)

Patienten mit ...	Placebo		Teduglutid 0,05 mg/ kg Körpergewicht/Tag	
	N = 43	100%	N = 42	100%
mindestens 1 unerwünschten Ereignis (UE)	34	79,1%	35	83,3%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten UE	19	44,2%	23	54,8%
mindestens 1 schwerwiegenden UE (SUE)	12	27,9%	15	35,7%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten SUE	0	0,0%	2	4,8%
zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE	3	7,0%	2	4,8%
zum Tode führendem UE	0	0,0%	0	0,0%

(CSR20 Tab. 12-2 (5))

Tabelle 4-44: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in CL0600-004 (Safety-Population)

Patienten mit ...	Placebo		Teduglutid 0,05 mg/ kg Körpergewicht/Tag	
	N = 16	100%	N = 35	100%
mindestens 1 unerwünschten Ereignis (UE)	15	93,8%	33	94,3%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten UE	2	12,5%	15	42,9%
mindestens 1 schwerwiegenden UE (SUE)	5	31,3%	13	37,1%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten SUE	0	0,0%	6	17,1%
zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE	1	6,3%	6	17,1%
zum Tode führendem UE	0	0,0%	0	0,0%

(CSR04 Tab. 12-2 (7))

Zur Überprüfung, ob es analog zu den Wirksamkeitsendpunkten auch in Bezug auf die Sicherheitsparameter statistisch signifikante und klinische relevante Unterschiede zwischen Patienten unter Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag und Placebo gibt, wurden *post hoc* auch für die Sicherheitsparameter statistische Gruppenvergleiche und Meta-Analysen der Studien STEPS und CL0600-004 durchgeführt. Aus methodischen Gründen, insbesondere wegen unterschiedlicher Algorithmen für die PE-Reduktion (Tabelle 4-33), wurden diese beiden RCT als nicht ausreichend vergleichbar für die Wirksamkeitsanalysen eingestuft (Abschnitt 4.4.2.3.3), so dass dort Meta-Analysen nur kommentierenden Charakter hatten. Unter der Annahme, dass die unterschiedlichen Algorithmen für die PE-Reduktion sich nur marginal auf die in den Studien STEPS und CL0600-004 untersuchten Sicherheitsparameter auswirkten, kommt den Meta-Analysen der beiden Studien im Rahmen der Sicherheitsanalysen dagegen ein belegender Charakter zu.

Mortalität

In keiner der beiden RCT STEPS und CL0600-004 trat ein Todesfall auf. Daher ließ sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Teduglutid ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

In STEPS trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) bei 83,3% der Patienten in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe auf, in der Placebo-Gruppe waren es mit 79,1% geringfügig weniger Patienten (Tabelle 4-43). In der Studie CL0600-004 hatte in beiden Gruppen ein deutlich höherer Anteil der Patienten mindestens ein UE (94,3% in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe, 93,8% in der Placebo-Gruppe, Tabelle 4-44). Eine Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag und Placebo (OR 1,28, 95%-KI 0,47; 3,49, $P = 0,62$) bei sehr geringer Heterogenität der Studienergebnisse (P -Wert Heterogenitätstest = 0,89, $I^2 = 0\%$, Abbildung 8). Aussagen zum Zusatznutzen waren nicht ableitbar.

Die Tabellen 4-45 und 4-46 zeigen die Inzidenzen aller UE in den RCT STEPS und CL0600-004, die bei mindestens drei Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, nach Systemorganklasse und Preferred Term. Häufige UE (Preferred Terms) waren demnach in den Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppen abdominale Schmerzen (STEPS 31,0% / CL0600-004 20,0%) und Schwellungen des Abdomens (21,4% / 17,1%), Übelkeit (28,6% / 14,3%), gastrointestinale Stoma-Komplikationen (23,8 % / 2,9%), Kopfschmerzen (4,8% / 25,7%), Infektionen der Harnwege (14,3% / 8,6%) und Erbrechen (11,9% / 11,4%). In den Placebo-Gruppen wurden besonders häufig abdominale Schmerzen (STEPS 23,3% / CL0600-004 12,5%), Übelkeit (18,6% / 25,0%), Kopfschmerzen (16,3% / 6,3%), Infektionen der Harnwege (9,3% / 18,8%) und Erbrechen (9,3% / 12,5%) beobachtet. Im Vergleich der Behandlungsarme waren die deutlich geringeren Inzidenzen von Schwellungen des Abdomens (STEPS 2,3% / CL0600-004 0%) und von gastrointestinalen Stoma-Komplikationen (7,0% / 0%) in den Placebo-Gruppen augenfällig; gastrointestinale Stoma-Komplikationen werden als Zeichen der Wirksamkeit von Teduglutid eingestuft (38).

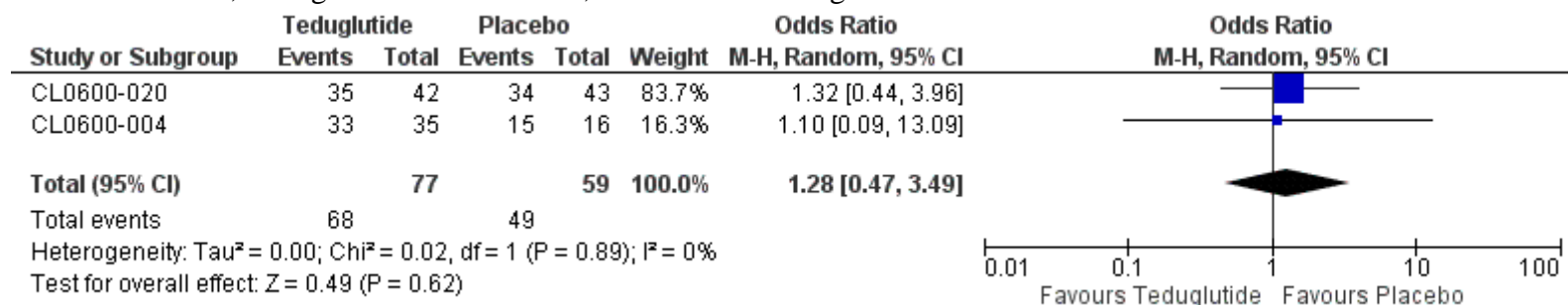
Ein Vergleich aller nach Meinung der Prüfer mit der Studienmedikation assoziierten UE ergab für beide Studien eine höhere Inzidenz in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (STEPS 54,8%, CL0600-004 42,9%, Tabellen 4-43 und 4-44) als in der Placebo-Gruppe (STEPS 44,2%, CL0600-004 12,5%, Tabellen 4-43 und 4-44). Auch diese Unterschiede waren in der Meta-Analyse statistisch nicht signifikant (OR 2,32, 95%-KI 0,73; 7,33, $P = 0,15$); aufgrund der sehr geringen Inzidenz von mit der Studienmedikation assoziierten UE in der Placebo-Gruppe der Studie CL0600-004 gab es einen Hinweis auf Heterogenität (P -Wert Heterogenitätstest = 0,19, $I^2 = 43\%$, Abbildung 9). Aussagen zum Zusatznutzen waren nicht ableitbar.

Ebenso gab es in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bei sehr geringer Heterogenität der Studienergebnisse (P -Wert Heterogenitätstest = 0,90, $I^2 = 0\%$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und der Placebo-Gruppe in beiden Studien (OR 1,39, 95%-KI 0,66; 2,91, $P = 0,39$, Abbildung 10). SUE traten in STEPS bei 35,7% der Patienten in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe auf gegenüber 27,9% der Patienten in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-43); die korrespondierenden Werte in der Studie CL0600-004 betragen 37,1% und 31,1% (Tabelle 4-44). Aussagen zum Zusatznutzen waren nicht ableitbar.

Die Tabellen 4-47 und 4-48 zeigen die Inzidenzen aller SUE in den RCT STEPS und CL0600-004 nach Systemorganklasse und Preferred Term. Keiner der SUE in den Placebo-Gruppen der beiden Studien war nach Meinung der Prüfer mit der Studienmedikation assoziiert. In den Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppen traten nach Meinung der Prüfer bei zwei (4,8%) Patienten (STEPS, Tabelle 4-43), bzw. 6 (17,1%) Patienten (CL0600-004, Tabelle 4-44) mit der Studienmedikation assoziierte SUE auf. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (OR 6,29, 95%-KI 0,75; 52,49, $P = 0,09$, Abbildung 11) bei sehr geringer Heterogenität der Studienergebnisse (P -Wert Heterogenitätstest = 0,89, $I^2 = 0\%$), so dass auch von diesen Studienergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen ableitbar war.

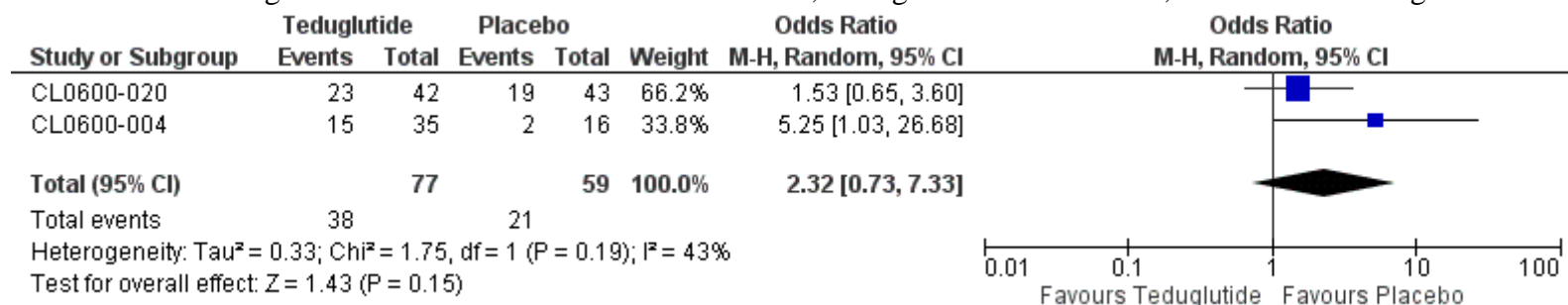
In STEPS hatten zwei (4,8%) Patienten in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und drei (7,0%) Patienten in der Placebo-Gruppe ein zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE (Tabelle 4-43). In der Studie CL0600-004 waren dies 6 (17,1%) Patienten in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und ein (6,3%) Patient in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-44). Eine Meta-Analyse beider Studien zeigte bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse (P -Wert Heterogenitätstest = 0,29, $I^2 = 10\%$) keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR 1,27, 95%-KI 0,28; 5,68, $P = 0,75$) zwischen der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und der Placebo-Gruppe (Abbildung 12). Aussagen zum Zusatznutzen waren nicht ableitbar.

Abbildung 8: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten



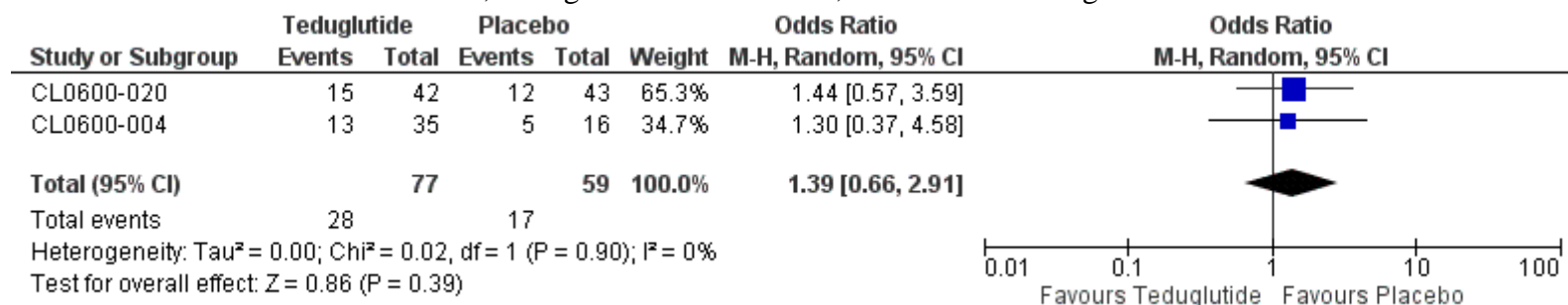
Der gemeinsame OR-Schätzer und das 95%-Konfidenzintervall waren im Modell mit festen Effekten identisch. Auch anhand des Relativen Risikos wurde bei geringer Heterogenität ($P = 0,68$; $I^2 = 0\%$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Teduglutid und Placebo gefunden ($RR_{REM} 1,02$, 95%-KI 0,91; 1,15; $RR_{FEM} 1,04$, 95%-KI 0,90; 1,19).

Abbildung 9: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten



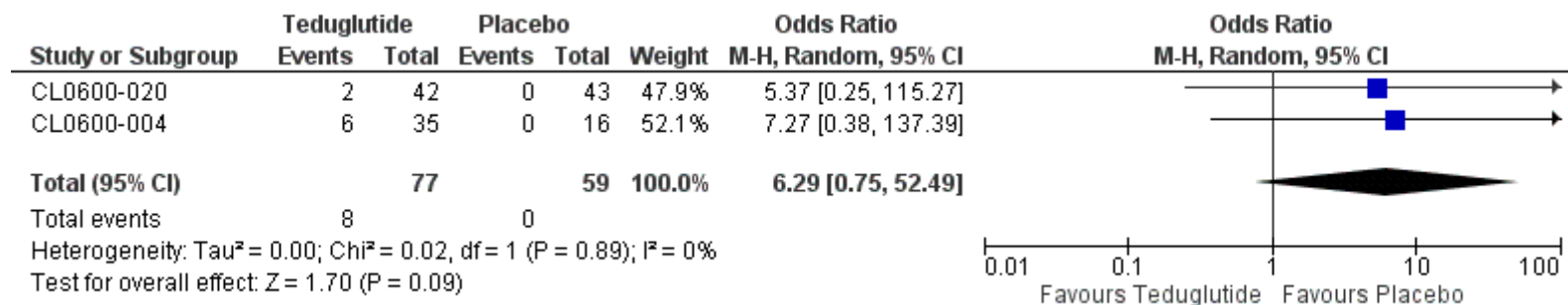
Im Modell mit festen Effekten wurde dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Teduglutid und Placebo (OR 2,11, 95%-KI 1,01; 4,40) ermittelt. Anhand des Relativen Risikos (Heterogenität $P = 0,13$; $I^2 = 55\%$) wurde wiederum kein statistisch signifikanter Unterschied errechnet ($RR_{REM} 1,71$, 95%-KI 0,64; 4,61; $RR_{FEM} 1,52$, 95%-KI 0,99; 2,33).

Abbildung 10: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten



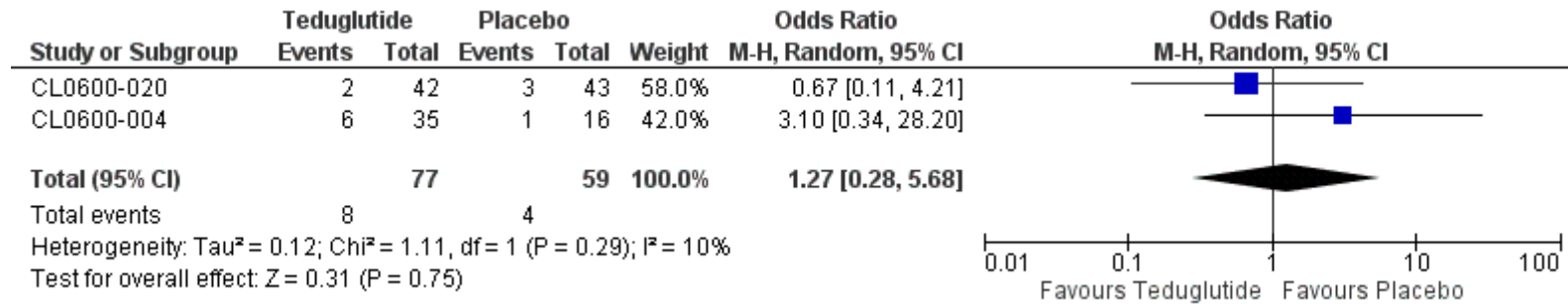
Der gemeinsame OR-Schätzer und das 95%-Konfidenzintervall waren in den Modellen mit zufälligen und festen Effekten identisch. Auch anhand des Relativen Risikos gab es bei geringer Heterogenität ($P = 0,89$; $I^2 = 0\%$) keinen Unterschied zwischen den mit den beiden Modellen errechneten Werten ($RR_{REM} = RR_{FEM} 1,25$, 95%-KI 0,75; 2,06).

Abbildung 11: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten



Wegen der Nullzellen in der Placebo-Gruppe wurde zu jeder Zellhäufigkeit der Korrekturwert von 0,5 addiert. Weder das gemeinsame Odds Ratio im Modell mit festen Effekten (OR 6,41, 95%-KI 0,77; 53,59), noch die gemeinsamen Relativen Risiken ($RR_{REM} 5,64$, 95%-KI 0,72; 44,07; $RR_{FEM} 5,71$, 95%-KI 0,72; 45,39; Heterogenität $P = 0,93$; $I^2 = 0\%$) wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Teduglutid und Placebo aus.

Abbildung 12: Meta-Analyse für den Sicherheitsparameter „Patienten mit einem zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führenden unerwünschten Ereignis“ der Studien STEPS und CL0600-004; Teduglutid versus Placebo, Modell mit zufälligen Effekten



Bereits die Lage der Schätzer für die Studien STEPS und CL0600-004 macht deutlich, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Teduglutid und Placebo in Bezug auf Studienabbrecher gibt. Der Vollständigkeit halber seien aber auch die anderen Werte genannt: OR_{FEM} 1,37, 95%-KI 0,37; 5,04; RR_{REM} 1,23, 95%-KI 0,32; 4,80; RR_{FEM} 1,33, 95%-KI 0,38; 4,68; Heterogenität $_{RR}$ $P = 0,30$; $I^2 = 5\%$.

Tabelle 4-45: UE bei mindestens 3 Patienten in einem Behandlungsarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in STEPS (Safety-Population)

Systemorganklasse Preferred Term	Placebo		Teduglutid 0,05 mg/ kg Körpergewicht/Tag	
MedDRA, Version 12.0	N = 43	100%	N = 42	100%
Gesamtanzahl Patienten mit irgendeinem UE	34	79,1%	35	83,3%
Herzerkrankungen	3	7,0%	2	4,8%
Augenerkrankungen	4	9,3%	0	0%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21	48,8%	27	64,3%
Abdominale Schmerzen	10	23,3%	13	31,0%
Übelkeit	8	18,6%	12	28,6%
Schwellung Abdomen	1	2,3%	9	21,4%
Flatulenz	3	7,0%	5	11,9%
Erbrechen	4	9,3%	5	11,9%
Diarrhöe	5	11,6%	3	7,1%
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15	34,9%	17	40,5%
Peripheres Ödem	2	4,7%	7	16,7%
Fatigue	3	7,0%	4	9,5%
Fieber	4	9,3%	4	9,5%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21	48,8%	21	50,0%
Infektion der Harnwege	4	9,3%	6	14,3%
Katheter-assoziierte Komplikationen	1	2,3%	5	11,9%
Nasopharyngitis	0	0%	3	7,1%
Infektion des Zentralzugangs	3	7,0%	2	4,8%
Bakteriämie	3	7,0%	0	0%
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10	23,3%	14	33,3%
Gastrointestinale Stoma-Komplikationen	3	7,0%	10	23,8%
Untersuchungen	10	23,3%	7	16,7%
Gewichtszunahme	3	7,0%	3	7,1%
Gewichtsabnahme	6	14,0%	1	2,4%
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11	25,6%	6	14,3%
Dehydratisierung	3	7,0%	2	4,8%
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10	23,3%	6	14,3%
Muskelspasmus	4	9,3%	1	2,4%
Erkrankungen des Nervensystems	8	18,6%	4	9,5%
Kopfschmerzen	7	16,3%	2	4,8%
Psychiatrische Erkrankungen	1	2,3%	3	7,1%
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5	11,6%	6	14,3%
Dyspnoe	0	0%	3	7,1%
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4	9,3%	3	7,1%
Gefäßerkrankungen	4	9,3%	8	19,0%

(CSR20 Tab. 12-3 (5))

Tabelle 4-46: UE bei mindestens 3 Patienten in einem Behandlungsarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in CL0600-004 (Safety-Population)

Systemorganklasse Preferred Term	Placebo		Teduglutid 0,05 mg/ kg Körpergewicht/Tag	
	N = 16	100%	N = 35	100%
MedDRA, Version 7.0				
Gesamtanzahl Patienten mit irgendeinem UE	15	93,8%	33	94,3%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5	31,3%	21	60,0%
Schwellung Abdomen	0	0%	6	17,1%
Abdominale Schmerzen	2	12,5%	7	20,0%
Schmerzen Oberbauch	0	0%	4	11,4%
Diarrhöe	0	0%	0	0%
Dyspepsie	1	6,3%	0	0%
Übelkeit	4	25,0%	5	14,3%
Erbrechen	2	12,5%	4	11,4%
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7	43,8%	13	37,1%
Asthenie	0	0%	3	8,6%
Katheter-assoziierte Komplikationen	3	18,8%	1	2,9%
Fatigue	2	12,5%	1	2,9%
Ekchymose an der Injektionsstelle	0	0%	1	2,9%
Erythem an der Injektionsstelle	0	0%	1	2,9%
Schmerzen an der Injektionsstelle	0	0%	0	0%
Schmerzen	1	6,3%	0	0%
Pyrexie	1	6,3%	3	8,6%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10	62,5%	23	65,7%
Kathetersepsis	2	12,5%	4	11,4%
Infektion an der Katheterstelle	0	0%	3	8,6%
Grippe	1	6,3%	3	8,6%
Nasopharyngitis	2	12,5%	6	17,1%
Infektion der Harnwege	3	18,8%	3	8,6%
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3	18,8%	6	17,1%
Gastrointestinale Stoma-Komplikationen	0	0%	1	2,9%
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4	25,0%	6	17,1%
Gelenkschmerz	1	6,3%	2	5,7%
Rückenschmerzen	1	6,3%	0	0%
Erkrankungen des Nervensystems	1	6,3%	13	37,1%
Kopfschmerzen	1	6,3%	9	25,7%
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6	37,5%	8	22,9%
Husten	0	0%	3	8,6%

(CSR04 Tab.12-3 (7))

Tabelle 4-47: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term in STEPS (Safety-Population)

Systemorganklasse Preferred Term	Placebo		Teduglutid 0,05 mg/ kg Körpergewicht/Tag	
	N = 43	100%	N = 42	100%
MedDRA, Version 12.0				
Gesamtanzahl Patienten mit irgendeinem SUE	12	27,9%	15	35,7%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	0,0%	1	2,4%
Dünndarmstenose	0	0,0%	1	2,4%
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1	2,3%	2	4,8%
Katheter-assoziierte Komplikationen	0	0,0%	1	2,4%
Paravasat im Implantationsbereich	1	2,3%	1	2,4%
Erkrankungen der Leber und Galle	1	2,3%	1	2,4%
Akute Cholezystitis	0	0,0%	1	2,4%
Cholestatische Hepatitis	1	2,3%	0	0,0%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8	18,6%	13	31,0%
Katheter-assoziierte Infektionen	1	2,3%	5	11,9%
Infektion des Zentralzugangs	3	7,0%	2	4,8%
Infektion der Harnwege	1	2,3%	2	4,8%
Adenovirus-Infektion	0	0,0%	1	2,4%
Kathetersepsis	0	0,0%	1	2,4%
Infektiöse Thrombose	0	0,0%	1	2,4%
Grippe	0	0,0%	1	2,4%
Pneumonie	0	0,0%	1	2,4%
Rektalabszess	0	0,0%	1	2,4%
Virusinfektion	0	0,0%	1	2,4%
Bakteriämie	3	7,0%	0	0,0%
Influenza mit Pneumonie	1	2,3%	0	0,0%
Weichteilinfektion	1	2,3%	0	0,0%
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5	11,6%	0	0,0%
Bruch der Plastikhülle des Dauerkatheters	1	2,3%	0	0,0%
Unbeabsichtigtes Entfernen des Dauerkatheters	2	4,7%	0	0,0%
Funktionsstörung des Dauerkatheters	1	2,3%	0	0,0%
Funktionsstörung des Ports	1	2,3%	0	0,0%
Fall	1	2,3%	0	0,0%
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0,0%	1	2,4%
Dehydratisierung	0	0,0%	1	2,4%
Psychiatrische Erkrankungen	1	2,3%	0	0,0%
Versuchter Suizid	1	2,3%	0	0,0%
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1	2,3%	0	0,0%
Pleuraerguss	1	2,3%	0	0,0%
Gefäßerkrankungen	0	0,0%	1	2,4%
Thrombose der Vena Subclavia	0	0,0%	1	2,4%

(CSR20 Tab. 12-6 (5))

Tabelle 4-48: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie CL0600-004 (Safety-Population)

Systemorganklasse Preferred Term	Placebo		Teduglutid 0,05 mg/ kg Körpergewicht/Tag	
	N = 16	100%	N = 35	100,0%
MedDRA, Version 7.0				
Gesamtanzahl Patienten mit irgendeinem SUE	15	93,8%	33	94,3%
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2	12,5%	6	17,1%
Asthenie	0	0,0%	1	2,9%
Unbehagen	0	0,0%	1	2,9%
Ödem	0	0,0%	0	0,0%
Peripheres Ödem	0	0,0%	1	2,9%
Fatigue	0	0,0%	0	0,0%
Ekchymose an der Injektionsstelle	0	0,0%	1	2,9%
Dermatitis an der Injektionsstelle	1	6,3%	0	0,0%
Erythem an der Injektionsstelle	0	0,0%	1	2,9%
Blutung an der Injektionsstelle	1	6,3%	0	0,0%
Verhärtung an der Injektionsstelle	0	0,0%	0	0,0%
Schmerzen an der Injektionsstelle	0	0,0%	0	0,0%
Jucken an der Injektionsstelle	0	0,0%	0	0,0%
Reaktion an der Injektionsstelle	0	0,0%	1	2,9%
Schwellung an der Injektionsstelle	0	0,0%	1	2,9%
Schmerzen	0	0,0%	0	0,0%
Durst verringert	0	0,0%	2	5,7%
Prellung an der Venenpunktionsstelle	0	0,0%	0	0,0%
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0,0%	3	8,6%
Komplikation bei einem intestinalen Stoma	0	0,0%	1	2,9%
Gelenkverstauchung	0	0,0%	0	0,0%
Blutung nach einem Eingriff	0	0,0%	1	2,9%
Reaktion an der Stomastelle	0	0,0%	1	2,9%
Erkrankungen der Leber und Galle	0	0,0%	1	2,9%
Cholezystitis	0	0,0%	1	2,9%
Untersuchungen	0	0,0%	1	2,9%
Erhöhung der alkalischen Phosphatase	0	0,0%	0	0,0%
Erhöhung der Arzneimittelkonzentration	0	0,0%	1	2,9%
Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase	0	0,0%	0	0,0%
Erhöhung der Leberenzyme	0	0,0%	0	0,0%
Gewichtsverlust	0	0,0%	0	0,0%
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0,0%	1	2,9%
Anorexie	0	0,0%	1	2,9%
Verringerter Appetit	0	0,0%	0	0,0%

Erkrankungen des Nervensystems	0	0,0%	2	5,7%
Koma	0	0,0%	1	2,9%
Geschmacksstörung	0	0,0%	1	2,9%
Kopfschmerzen	0	0,0%	0	0,0%
Hypersomnie	0	0,0%	1	2,9%
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	0,0%	2	5,7%
Erythem	0	0,0%	2	5,7%
Gefäßerkrankungen	0	0,0%	0	0,0%
Hypertonie	0	0,0%	0	0,0%

(CSR04 Tab. 12-6 (7))

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.

4.4.2.4 Ergebnisse der unkontrollierten Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 und CL0600-005

Von den 78 Patienten, die die Behandlung in STEPS abgeschlossen hatten (Abbildung 14), traten 76 (97,4%) in STEPS-2 ein (Tabelle 4-25), davon 39 Patienten aus der STEPS-Placebo-Gruppe und 37 Patienten aus der STEPS-Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe. Zusätzlich wurden 12 weitere Patienten, die für den Einschluss in STEPS evaluiert, aber wegen des Erreichens der Studienteilnehmerzahl nicht randomisiert wurden, direkt in STEPS-2 eingeschlossen (KB-Gruppe, Tabelle 4-25). Alle Patienten in STEPS-2 wurden mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelt, so dass es unter Berücksichtigung der Vorbehandlung in STEPS drei Behandlungsarme in STEPS-2 gab: Placebo/Teduglutid-Gruppe, KB/Teduglutid-Gruppe und Teduglutid/Teduglutid-Gruppe. Die Reduktion des PE-Volumens erfolgte analog zu STEPS (9). Für die Placebo/Teduglutid- und KB/Teduglutid-Gruppen wurde als Ausgangswert für den wöchentlichen PE-Bedarf der Wert direkt vor dem Start der Einnahme der Studienmedikation in STEPS-2 definiert, für die Teduglutid/Teduglutid-Gruppe der Wert direkt vor dem Start der Einnahme der Studienmedikation in STEPS.

In die Langzeit-Verlängerungsstudie CL0600-005 traten 65 (91,5%) der 71 Patienten ein, die die Studie CL0600-004 abgeschlossen hatten (Abbildung 15), davon 13 Patienten aus der CL0600-004-Placebo-Gruppe, 25 Patienten aus der CL0600-004-Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und 27 Patienten aus der CL0600-004-Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (Tabelle 4-25). Für die in der Studie CL0600-004 mit Teduglutid behandelten Patienten wurde die Teduglutid-Dosierung in der Studie CL0600-005 beibehalten, die Patienten der CL0600-004-Placebo-Gruppe wurden auf die beiden Teduglutid-Dosierungen dergestalt randomisiert, dass 6 Patienten der CL0600-004-Placebo-Gruppe in der Studie CL0600-005 0,05 mg Teduglutid/kg Körpergewicht/Tag erhielten, 7 Patienten 0,10 mg Teduglutid/kg Körpergewicht/Tag. Da im Rahmen dieser

Nutzenbewertung nur Angaben für eine zugelassene Dosierung relevant sind, werden im Folgenden ausschließlich Ergebnisse von Patienten mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag unter Berücksichtigung der Vorbehandlung in der Studie CL0600-004 gezeigt, die der Übersichtlichkeit halber analog zu STEPS-2 die Bezeichnungen „Placebo/Teduglutid-Gruppe“ und „Teduglutid/Teduglutid-Gruppe“ tragen. Die Reduktion des PE-Volumens erfolgte analog zur Studie CL0600-004 (10). Als Ausgangswert für die Teduglutid/Teduglutid-Gruppe wurde der Wert direkt vor dem Start der Einnahme der Studienmedikation in der Studie CL0600-004 definiert, für die Placebo/Teduglutid-Gruppe der Wert in Woche 24 der Studie CL0600-004.

In den Studien STEPS-2 und CL0600-005 wurde die Anzahl bzw. der Anteil der Probanden ermittelt, die eine mindestens 20%ige Reduktion des wöchentlichen PE-Volumens ausgehend vom Ausgangswert zum Ende der Studie erreichten. Tabelle 4-49 zeigt die Ergebnisse der ITT-Analyse dieses Endpunkts in beiden Langzeit-Verlängerungsstudien. Im Vergleich mit den Ergebnissen der jeweiligen RCT (Tabelle 4-37) ergab sich eine weitere Steigerung der Responderraten in allen betreffenden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-49: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs am Ende der Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 und CL0600-005 (Responder)

Studie	Studienarm	Total	Verbessert
		N	N (%)
STEPS-2 ITT	Teduglutid/Teduglutid	37	33 (89,2%)
	Placebo/Teduglutid	39	18 (46,2%)
	KB [§] /Teduglutid	12	6 (50,0%)
CL0600-005 ITT	Teduglutid/Teduglutid	25	17 (68,0%)
	Placebo/Teduglutid	6	5 (83,3%)

§: Für den Einschluss in STEPS evaluiert, aber wegen des Erreichens der Studienteilnehmerzahl nicht randomisiert (CSR21 Tab. 11-9 (9); CSR05 Tab. 11-7 (10))

Ebenso waren die Responderraten für den Endpunkt „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE“ in allen betreffenden Behandlungsgruppen nochmals höher (Tabelle 4-50) als in den zugrundeliegenden Studien STEPS und CL0600-004 (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-50: Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE am Ende der Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 und CL0600-005

Studie	Studienarm	Total	Verbessert
		N	N (%)
STEPS-2 ITT	Teduglutid/Teduglutid	37	22 (59,5%)
	Placebo/Teduglutid	39	15 (38,5%)
	KB [§] /Teduglutid	12	3 (25,0%)
CL0600-005 ITT	Teduglutid/Teduglutid	25	17 (68,0%)
	Placebo/Teduglutid	6	4 (66,7%)

§: Für den Einschluss in STEPS evaluiert, aber wegen des Erreichens der Studienteilnehmerzahl nicht randomisiert (CSR21 Tab. 11-13 (9); CSR04 Tab. 11-8 (10))

Nach einer maximal 30-monatigen Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag konnte bei 12 Patienten, die in der 24-wöchigen Behandlungsphase von STEPS diesen Endpunkt noch nicht erreicht hatten, die PE vollständig abgesetzt werden (Tabelle 4-51). Dies galt auch für einen Patienten aus der Studie CL0600-005. Damit wurde für diese Patienten nach Maßgabe der EMA das ultimative Ziel der Behandlung von KDS-Patienten durch Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag ebenso erreicht (4), wie für zwei Patienten, die bereits innerhalb der Behandlungsphase der Studie CL0600-004 eine vollständige PE-Unabhängigkeit erzielten (Tabelle 4-39). Ein weiterer Patient in der KB/Teduglutid-Gruppe von STEPS-2 erreichte ebenfalls dieses ultimative Behandlungsziel (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Patienten mit vollständig abgesetzter PE am Ende der Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 und CL0600-005

Studie	Studienarm	Total	Verbessert
		N	N (%)
STEPS-2 ITT	Teduglutid/Teduglutid	37	10 (27,0%)
	Placebo/Teduglutid	39	2 (5,1%)
	KB/Teduglutid [§]	12	1 (8,3%)
CL0600-005 ITT	Teduglutid/Teduglutid	25	1 (4,0%)
	Placebo/Teduglutid	0	0 (0,0%)

§: Für den Einschluss in STEPS evaluiert, aber wegen des Erreichens der Studienteilnehmerzahl nicht randomisiert (CSR21 11.4.1.5 (9); CSR05 11.4.1.2 (10))

Eine Synopse der Charakteristika der Patienten aus den Studien STEPS/STEPS-2 und CL0600-004/CL0600-005, die maximal von einer Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag profitierten, zeigt keinerlei Gemeinsamkeiten, die die Identifikation von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gestatteten (Tabelle 4-52). Vielmehr spiegelt sich in dieser Gruppe der Patienten mit maximaler Response die große Heterogenität der KDS-Patienten in Bezug auf den Grund für ihre Darmresektion, die postoperative Anatomie, die Dauer und das Ausmaß ihrer PE-Abhängigkeit vor der Teduglutid-Behandlung wider. Insbesondere unterstreicht der hohe Anteil von Patienten (50%) mit einem PE-Ausgangsvolumen < 6 L/Woche die Sinnhaftigkeit, von einer diese Patientengruppe von einer Behandlung mit Teduglutid ausschließenden Subgruppendefinition abzusehen (Abschnitt 4.4.2.3.2).

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials unkontrollierter Studien ist die Aussagekraft dieser Befunde grundsätzlich limitiert. Dennoch erscheint es gerechtfertigt, diese Befunde bei der Bewertung des therapeutischen Potentials von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag zu berücksichtigen. Die mindestens zweijährige PE-Abhängigkeit der in Tabelle 4-52 aufgeführten Patienten vor Eintritt in die Studien STEPS und CL0600-004 sowie die der Behandlungsphase vorgeschalteten Optimierungs- und Stabilisierungsphasen lassen den Schluss zu, dass es sich tatsächlich um „stabil infusionspflichtige“ (12) KDS-Patienten handelte, deren postoperative Adaptationsphase abgeschlossen und damit eine dauerhafte PE-Abhängigkeit etabliert war ((39); (18); (40)), die nach Stand der Wissenschaft medikamentös bisher nicht rückgängig zu machen war (12). Die Ergebnisse der Zulassungsstudien CL0600-

004, STEPS-2 und CL0600-005 deuten zumindest an, dass mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wie Katheter-Komplikationen erreicht werden kann, was als nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO G-BA zu werten wäre.

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Patienten mit vollständig abgesetzter PE in den Zulassungsstudien CL0600-004, CL0600-005 und STEPS-2

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Studie	A	A	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Studienarm	T	T	T/T	T/T	T/T	T/T	T/T	T/T	T/T	T/T	T/T	T/T	T/T	P/T	P/T	KB/T
Alter	61	54	67	50	46	66	69	55	39	46	61	63	56	34	41	60
Geschlecht	M	M	M	M	W	W	W	W	M	M	W	M	W	M	W	W
Grund der Darmresektion	1	2	3	4	5	6	1	7	8	5	9	2	10	2	8	11
Kolon in Kontinuität	J	J	J	N	N	J	J	J	J	N	J	J	J	J	J	N
Restdarmlänge [cm]	80	28	48	250	250	80	120	46	50	k.A.	76	26	50	50	55	k.A.
Dauer der PE-Abhängigkeit [Jahre]	7	25	2	2	2	9	7	12	15	7	4	19	4	4	4	3
PE-Volumen [L/Woche] Ausgangswert	3,5	5,4	12,2	13,0	3,5	4,4	3,5	5,0	6,8	8,9	4,1	13,4	9,4	10,1	5,6	6,3
PE-Abhängigkeit Tage pro Woche Ausgangswert	4	3	6	6	3	3	3	3	3	4	5	5	6	6	6	3
Dauer der Ted-Behandlung [Wochen]	12	16	52	32	28	89	101	87	75	89	101	115	127	90	78	79

A = CL0600-004, B = CL0600-005, C = STEPS-2, T = Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag, P = Placebo, KB = Keine Vorbehandlung, M = männlich, W = weiblich, N = nein, J = ja, k.A. = keine Angaben.

Grund der Darmresektion: 1 = Mesenterialinfarkt, 2 = Mesenterialthrombose, 3 = Ischämischer Darm, 4 = Colitis ulcerosa, 5 = Morbus Crohn, 6 = Strahlenenteritis, 7 = Mikrovaskulär unbekannter Herkunft, 8 = Verletzung/Trauma, 9 = Strangulation des Dünndarms, 10 = Komplikationen nach Hysterektomie, 11 = Multiple Fisteln.

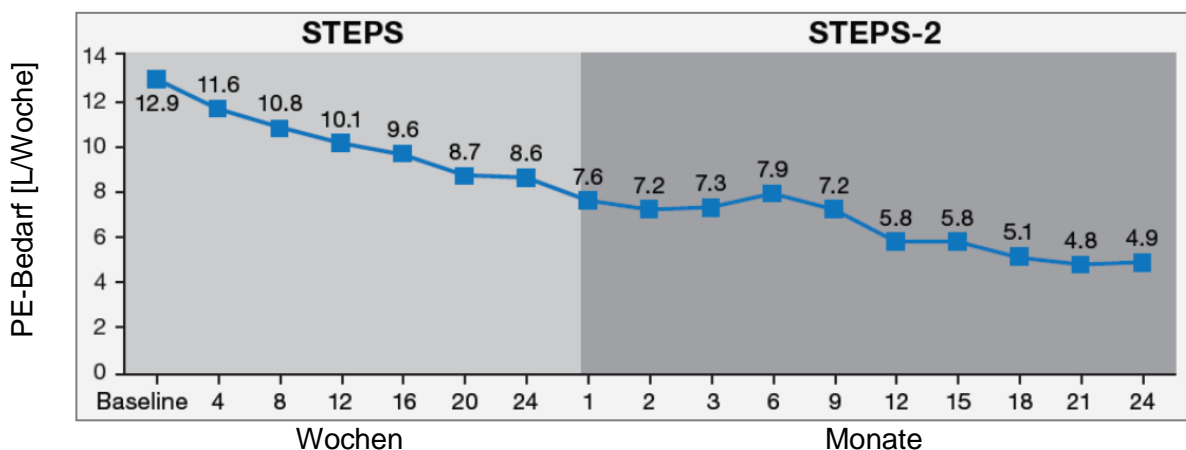
Dauer der Ted-Behandlung: Angegeben ist die Gesamtdauer der Teduglutid-Behandlung bis zum vollständigen Absetzen der PE, d.h. die Angaben zu den Patienten Nr. 3 – 13 umfassen auch die Behandlungsphasen in den RCT CL0600-004 und STEPS.

Zuordnungen der Patienten-Nummern zu den Patienten-ID der entsprechenden Studien zur besseren Nachvollziehbarkeit der Angaben: 1 = 0136-0003, 2 = 0121-0003, 3 = 0109-0001, 4 = 0136-1002, 5 = 0136-1005, 6 = 0135-1001, 7 = 0147-1003, 8 = 0201-1005, 9 = 0208-1003, 10 = 0132-1001, 11 = 0144-1004, 12 = 0209-1001, 13 = 0155-1007, 14 = 0155-1006, 15 = 0220-1002, 16 = 0130-1002.

(CSR04 Tab. 11-8 (7), Listen 16.2.4.10, 16.2.4.11, 16.2.6.7, 16.2.6.8 (22); CSR05 11.4.1.2 (10), Listen 16.2.7.1, 16.2.7.2, 16.2.9.1 (41); CSR20 Listen 16.2.3.6, 16.2.3.9 (42); CSR21 Tab. 11-12, 14.2.1.29 (9), Listen 16.2.4.2 (43), 16.2.5.1 (44), 16.2.6.3 (45), 16.2.6.4 (45))

Weiteres Indiz für die Nachhaltigkeit der Wirkung von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag ist die über die Gesamtlaufzeit von STEPS und STEPS-2 beobachtete, nahezu konstante Abnahme des durchschnittlichen, wöchentlichen PE-Bedarfs (Abbildung 13). Dies kann als Hinweis darauf gesehen werden, dass es zumindest im Laufe einer 30-monatigen Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag zu keiner bedeutsamen Toleranzentwicklung kommt.

Abbildung 13: Reduktion des durchschnittlichen PE-Bedarfs während der 30-monatigen Behandlung mit Teduglutid in den Studien STEPS und STEPS-2



((46); CSR21 (9))

In der Studie CL0600-021 traten drei Todesfälle auf (Tabelle 4-53). Der Patient aus der Teduglutid/Teduglutid-Gruppe starb an einer Sepsis, die nach Meinung des Prüfarztes nicht mit der Teduglutid-Behandlung assoziiert war. Todesursache bei dem Patienten aus der Placebo/Teduglutid-Gruppe war ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, das nach Meinung des Prüfarztes nicht mit der Teduglutid-Behandlung assoziiert war. Aus der KB/Teduglutid-Gruppe starb ein Patient an einem metastasierenden Adenokarzinom, das nach Meinung des Prüfarztes mit der Teduglutid-Behandlung assoziiert war (9). Dieser Fall wurde von der EMA eingehend diskutiert (4). In diesem Zusammenhang wurde noch einmal auf die Bedeutung des Warnhinweises zu intestinalen Neoplasien in der Fachinformation hingewiesen (38); die Sammlung und Auswertung entsprechender Sicherheitsdaten wird nach Markteinführung auch dezidiert Gegenstand des vom pharmazeutischen Unternehmer aufzubauenden „International Short Bowel Syndrome Registry“ sein (4).

Demgegenüber waren in der Studie CL0600-005 keine Todesfälle zu beobachten (Tabelle 4-54). Beim Vergleich der Ergebnisse der Sicherheitsanalysen der Studien STEPS-2 und CL0600-005 ist die unterschiedliche Laufzeit beider Langzeit-Verlängerungsstudien zu beachten (Tabellen 4-25). Während die Behandlungsphase der Studie CL0600-005 nur 28 Wochen lang war, waren für die Behandlungsphase in STEPS-2 24 Monate vorgesehen. Daher war die Wahrscheinlichkeit in STEPS-2 deutlich höher, dass ein Patient im Studienverlauf irgendein UE entwickelt. Tendenziell ist dieser erwartete Unterschied in den Ergebnissen der Sicherheitsanalyse der Langzeit-Verlängerungsstudien zu sehen (Tabellen 4-

53 und 4-54). Eine augenfällige Gemeinsamkeit sind die deutlich geringeren Inzidenzen von nach Meinung der Prüferärzte mit der Studienmedikation assoziierten UE in den Teduglutid/Teduglutid-Gruppen (STEPS-2 40,5% vs. 60,8%; CL0600-005 24,0% vs. 66,7%). Dies ist insbesondere auf initiale, gastrointestinale Nebenwirkungen von Teduglutid zurückzuführen, die entweder nur vorübergehender Natur sind, oder an die sich die Patienten im Behandlungsverlauf gewöhnen (CSR21 12.2.3 (9); CSR05 Tab. 12-3 (10)).

Tabelle 4-53: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in STEPS-2

Patienten mit ...	KB oder Placebo/Teduglutid		Teduglutid/Teduglutid	
	N = 51	100%	N = 37	100%
mindestens 1 unerwünschten Ereignis (UE)	49	96,1%	35	94,6%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten UE	31	60,8%	14	40,5%
mindestens 1 schwerwiegenden UE (SUE)	32	62,7%	24	64,9%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten SUE	4	7,8%	5	13,5%
zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE	12	23,5%	3	8,1%
zum Tode führendem UE	2	3,9%	1	2,7%

KB: Keine Behandlung, da für den Einschluss in STEPS evaluiert, aber wegen des Erreichens der Studienteilnehmerzahl nicht randomisiert (CSR21 Tab. 12-2 (9))

Tabelle 4-54: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Studie CL0600-005

Patienten mit ...	Placebo/Teduglutid (Placebo/0,05)*		Teduglutid/Teduglutid (0,05/0,05)	
	N = 6	100%	N = 25	100%
mindestens 1 unerwünschten Ereignis (UE)	6	100%	22	88,0%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten UE	4	66,7%	6	24,0%
mindestens 1 schwerwiegenden UE (SUE)	2	33,3%	13	52,0%
mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziierten SUE	0	0,0%	1	4,0%
zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE	0	0,0%	3	12,0%
zum Tode führendem UE	0	0,0%	0	0,0%

*Patienten, die in Studie CL0600-004 Placebo erhielten, wurden in Studie CL0600-005 auf in eine Teduglutid-Gruppe randomisiert (Teduglutid 0,05 oder 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag).

(CSR05 Tab. 12-2 (10))

4.4.2.5 Erste Ergebnisse des Einsatzes von Teduglutid unter Alltagsbedingungen

Die Versorgung von KDS-Patienten unter Alltagsbedingungen ist wegen der Heterogenität der Patienten besonders herausfordernd (25). Insofern ist die Frage zu stellen, inwieweit die unter Studienbedingungen erzielten Ergebnisse sich im Versorgungsalltag reproduzieren lassen.

Erste Daten von KDS-Patienten, die mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag außerhalb einer klinischen Studie behandelt wurden, liegen von der Cleveland Clinic in Florida, USA, vor (Tabelle 4-55, (47)).

Tabelle 4-55: Charakterisierung von Teduglutid-Patienten mit vollständig abgesetzter PE: Versorgungsdaten

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6
Alter	52	29	26	36	61	71
Geschlecht	W	W	W	M	W	M
Kolon in Kontinuität	N	J	J	J	N	J
Restdarmlänge [cm]	90	~30	70	50	~120	90
Dauer der PE-Abhängigkeit [Jahre]	1,5	14	5	2	2	2
PE-Volumen Ausgangswert [L/Woche]	8,0	7,2	6,4	7,5	1,0	7,0
PE-Reduktion > 20%	J	J	J	J	J	J
PE vollständig abgesetzt	J	J	J	J	J	N
Dauer der Teduglutid-Behandlung [Monate]	1	12	9	6	5	4
Teduglutid-Behandlung beendet	N	N	N	N	N	J [#]
Komplikationen	J [§]	N	N	N	J [§]	J [#]

J: ja; N: nein; #: Darmverschluss, §: Stomaschwellung

Selbst diese sehr kleine Patientengruppe (N = 6) zeichnete sich durch eine große Heterogenität in Bezug auf die Merkmale Kolon in Kontinuität, Restdarmlänge und Dauer der PE-Abhängigkeit aus (47). Gleichwohl haben alle Patienten von der Teduglutid-Behandlung profitiert (PE-Reduktion > 20%), bei 5 von 6 Patienten konnte die PE vollständig abgesetzt werden (47). Somit gibt es zumindest aufgrund dieser Daten keinen Anlass für die Annahme, dass die unter Studienbedingungen erzielten Ergebnisse sich im Versorgungsalltag nicht reproduzieren ließen.

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 Kurzdarmsyndrom medikamentös zu behandeln. Mit der Zulassungsstudie STEPS wurde das Ziel erreicht, die Überlegenheit von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag gegenüber Placebo in der Behandlung erwachsener KDS-Patienten, die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befanden, für den primären Endpunkt „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“ nachzuweisen. 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 patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme des vollständigen Absetzens der PE. Dieses ultimative Ziel der Behandlung wurde jedoch nicht nur bei einigen Patienten in den supportiven Studien CL0600-004, STEPS-2 und CL0600-005, sondern auch bereits unter den Bedingungen des Versorgungsalltags erreicht. Diese Erfahrungswerte deuten darauf hin, dass die Ergebnisse der pivotalen Studie STEPS das therapeutische Potenzial von Teduglutid 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht vollständig widerspiegeln.

4.4.3.2 Mortalität

In keiner der beiden RCT STEPS und CL0600-004 trat ein 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 24-wöchigen Behandlungsphase der pivotalen Zulassungsstudie STEPS 27 (62,8%) Responder, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 13 (30,2%) Responder. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (OR 3,89, 95%-KI 1,59; 9,56, $P = 0,003$) (Tabelle 4-37). Aufgrund der klinischen Relevanz des Responsekriteriums „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“ 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 Konkretisierung des primären Responsekriteriums in STEPS, d. h. „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“, wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der Teduglutid-Gruppe zugunsten der Teduglutid-Gruppe beobachtet (OR 3,61, 95%-KI 1,40; 9,30, $P = 0,008$, bezogen auf die vollständige ITT-Population, Abschnitt 4.4.2.3.3.2), 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.

In STEPS konnte bei keinem Patienten die PE vollständig abgesetzt werden. Aussagen zum Zusatznutzen von Teduglutid waren nicht ableitbar. Dies gelang allerdings bei zwei Patienten aus der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe in der Studie CL0600-004 (Tabelle 4-39) und bei insgesamt 14 Patienten in den Langzeit-Verlängerungsstudien STEPS-2 und CL0600-005 (Tabelle 4-51).

Bis zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung verringerte sich bei vergleichbaren durchschnittlichen Ausgangswerten (Placebo-Gruppe 13,37 L/Woche; Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 12,70 L/Woche) in STEPS der durchschnittliche, wöchentliche PE-Bedarf in der Placebo-Gruppe um 2,38 L (SD 2,79 L), in der Teduglutid-Gruppe um 4,28 L (SD 3,81 L). Die Mittelwertdifferenz von 1,90 L zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant (95%-KI -3,35 L; -0,45 L, $P = 0,01$, Tabelle 4-41). Da bisher keine MID für diesen Endpunkt bestimmt wurde, wird der beobachtete positive Effekt von Teduglutid als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 Verfo G-BA angesehen.

Von den statistisch signifikanten, positiven Effekte von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag auf die Endpunkte „Kategorisierte Response“ (Tabelle 4-40) und „Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ (Tabelle 4-41) werden keine weiteren Aussagen zum Zusatznutzen von Teduglutid abgeleitet, da entweder die klinische Relevanz des Endpunkts (Kategorisierte Response) fraglich ist, oder der Endpunkt bereits vom primären Endpunkt der Studie STEPS abgedeckt wird (Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung).

4.4.3.4 Lebensqualität

In STEPS gab es keinen statistisch signifikanten Effekt der Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag auf die mit dem SBS-QoL gemessene, gesundheitsbezogene Lebensqualität ($P = 0,8112$, Tabelle 4-42). Somit lässt sich von diesem Ergebnis keine Aussage zum Zusatznutzen von Teduglutid ableiten.

4.4.3.5 Nebenwirkungen (Unerwünschte Ereignisse)

Meta-Analysen der Sicherheitsparameter der beiden RCT STEPS und CL0600-004 zeigten durchgängig mehr UE in den Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppen als in den Placebo-Gruppen, in keiner relevanten Kategorie jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag und Placebo:

Patienten mit mindestens einem UE: OR 1,28, 95%-KI 0,47; 3,49, $P = 0,62$ (Abbildung 8); Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten UE: OR 2,32, 95%-KI 0,73; 7,33, $P = 0,15$ (Abbildung 9); Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE): OR 1,39, 95%-KI 0,66; 2,91, $P = 0,39$ (Abbildung 10); Patienten mit mindestens einem mit der Studienmedikation assoziierten SUE: OR 6,29, 95%-KI 0,75; 52,49, $P = 0,09$ (Abbildung 11); Patienten mit zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendem UE: OR 1,27, 95%-KI 0,28; 5,68, $P = 0,75$ (Abbildung 12).

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 randomisierten Studie STEPS wurde eine Datenlage mit der Evidenzstufe I b geschaffen. Die herangezogenen Endpunkte sowie die übrigen Studiencharakteristika entsprechen den Empfehlungen der EMA. Der hohe Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer, die hiesige Verfügbarkeit und Akzeptanz aller in STEPS genutzten diagnostischen und therapeutischen Optionen sprechen für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor (Tabelle 4-31). Auf Endpunktebene lagen für alle Endpunkte eine Verblindung des Endpunkterhebers und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen jeweils vollständig ab. Für die patientenrelevanten Endpunkte „Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“, „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“, „Patienten mit vollständig abgesetzter PE“, „Kategorisierte Response“, „Prozentuale und absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“, „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert“ und UE/SUE zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diese Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle patientenrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Vor diesem Hintergrund wird die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen als hoch bewertet.

4.4.3.7 Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und Ausmaß des Zusatznutzens

Für erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, 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 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24“, „Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen“ und „Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung“ statistisch signifikante und klinisch relevante 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 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 4-56 wieder.

Tabelle 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Kurzdarmsyndrom, die sich nach einem chirurgischen Eingriff 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.

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

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.

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

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.

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

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)

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.

(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:

- 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.

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

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).

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.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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 06.08.2014]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 11. Juni 2013 2013. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation [gly2]-recombinant human glucagon-like peptide for the treatment of short bowel syndrome; 2013. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006275.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Revestive (teduglutide). Procedure No.: EMEA/H/C/002345/ 2012. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002345/WC500132928.pdf
5. 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.
6. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ et al. Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure. *Gastroenterology* 2012; 143(6):1473–1481.e3.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. NPS Pharmaceuticals Inc. CSR CL0600-005: A Study of the Safety and Efficacy of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome who Completed Protocol CL0600-004 - A 28-week randomized, double-blind, parallel group, multicenter, multi-international extension study comparing two doses of teduglutide (0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day), plus Appendix 14. 2010.

11. 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.
12. Lamprecht G, Pape U, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39(02):e57–e71.
13. Bischoff S, Arends J, Dörje F, Engeser P, Hanke G, Köchling K et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(05):e101–e154.
14. Buchman AL. Etiology and Initial Management of Short Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130(2):S5–S15.
15. Dignass A, Yilmaz K, Schulz R. Pathophysiologie und Klinik des Kurzdarmsyndroms. *Transplant Linc* 2005; 11:4-13.
16. Leiß O. Diätetische und medikamentöse Therapie des Kurzdarmsyndroms. *Z Gastroenterol* 2005; 43(07):661–75.
17. Horbach T. Kurzdarmsyndrom. *Chirurg* 2006; 77(12):1169–82.
18. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999; 117(5):1043–50.
19. 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. Section 14. 2011.
20. NPS Pharmaceuticals Inc. SAP 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: Statistical Analysis Plan. 2007.
21. NPS Pharmaceuticals Inc. SAP 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. Statistical Analysis Plan. 2011.
22. NPS Pharmaceuticals Inc. CSR CL0600-004. A Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome. Section 14 and Section 16-2. 2010.
23. Nightingale J. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55(suppl_4):iv1–iv12.
24. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(02):97–111.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Weiterentwicklung der Kataloginhalte gemäß Anlage 2 Nr. 15 der Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“

Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom; 2009. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-990/2009-09-17-116b-Kurzdarm_TrG.pdf.

26. Wales PW Nasr A, de Silva N, Yamada J. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome: The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2010; (6).

27. Pape U, Weylandt K, Knappe-Drzikova B, Gerlach U, Pascher A. Kurzdarmsyndrom und Darmversagen: Diagnostik und Therapie. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38(02):132–46.

28. Berghöfer P, Fragkos KC, Baxter JP, Forbes A, Joly F, Heinze H et al. Development and validation of the disease-specific Short Bowel Syndrome-Quality of Life (SBS-QoL) scale. *Clin Nutr*; 2013(32):789–96.

29. 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. Section 16.1.1. 2011.

30. NPS Pharmaceuticals Inc. CSR CL0600-004. A Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome. Section 16.1.1. 2010.

31. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims 2009. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>

32. Jeppesen P, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe S, Joly F et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide – Analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition* 2013; 32(5):713–21.

33. NPS Pharmaceuticals Inc. SAP CL0600-021: A Long-term, Open-label Study with Teduglutide for Subjects with Parenteral Nutrition Dependent Short Bowel Syndrome. Statistical Analysis Plan. 2010.

34. NPS Pharmaceuticals Inc. SAP CL0600-005: A Study of the Safety and Efficacy of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome who Completed Protocol CL0600-004 - A 28-week randomized, double-blind, parallel group, multicenter, multi-international extension study comparing two doses of teduglutide (0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day)]. Statistical Analysis Plan. 2008.

35. Deeks JJ. Statistical algorithms in Review Manager 5. 2010.

36. NPS Pharmaceuticals Inc. CSR-QoL 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. Supplemental Report SBS-QoL™ Analysis. 2011.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG - Methoden - Version 4.1. 2013. [Zugriff am 06.08.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf

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

39. 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.
40. American Gastroenterological Association (AGA). American Gastroenterological Association medical position statement: Short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124(4):1105–10.
41. NPS Pharmaceuticals Inc. CSR CL0600-005: A Study of the Safety and Efficacy of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome who Completed Protocol CL0600-004 - A 28-week randomized, double-blind, parallel group, multicenter, multi-international extension study comparing two doses of teduglutide (0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day)]. Section 16-2. 2010.
42. 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. Section 16.2.3, Teil 2. 2011.
43. 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. Section 16.2.4. 2013.
44. 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. Section 16.2.5. 2013.
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. Section 16.2.6. 2013.
46. Schwartz L, O’Keefe S, Jeppesen P, Pertkiewicz M, Youssef NN, Fujioka K. Long-Term Safety and Efficacy of Teduglutide for the Treatment of Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome: Final Results of the STEPS-2 Study, a 2-Year, Multicenter, Open-Label Clinical Trial: Poster presented at the American College of Gastroenterology 2013 Annual Scientific Meeting; October 11–16, 2013; San Diego, CA [P171]; 2013.
47. Ukleja A, Alvarez A, Alvarez K, Lara L. Teduglutide for patients with short bowel syndrome. A single center experience.: *ESPEN* 2014, Abstract 1319 2014.
48. ICH. E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance: Guidance for Industry [U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)] 1996. [Zugriff am 06.08.2014]. URL:
49. ICH. E3 The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety 1995. [Zugriff am 06.08.2014]. URL:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf
50. ICH. E9 Statistical Principles for Clinical Trials: Guidance for Industry [U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)]. 1998. [Zugriff am 06.08.2014]. URL:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf.

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 4-57 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 4-57 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CL0600-020 (STEPS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel</p> <p>Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer 24-wöchigen Behandlung mit Teduglutid, einem Analogon des humanen Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2), bei erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS) nachzuweisen. Teduglutid ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.</p> <p>Fragestellung</p> <p>Ist die Behandlung von erwachsenen KDS-Patienten mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag für 24 Wochen einer Behandlung mit Placebo überlegen?</p> <p>Hypothese</p> <p>Nullhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Ausgangswert (Responder) ist für die Teduglutid-Gruppe und die Placebo-Gruppe gleich.</p> <p>Alternativhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Ausgangswert ist für die Teduglutid-Gruppe größer als für die Placebo-Gruppe.</p> <p>Im Rahmen der Überlegenheitstestung kann die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		das zweiseitige Signifikanzniveau gleich oder kleiner 0,05 ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde, pivotale Parallelgruppen-Studie der Phase III</p> <p>Die Vorbeobachtungsphase umfasste ein Screening, (Visite 1.0), eine Optimierung der parenteralen Ernährung über maximal acht Wochen mit den Visiten 1.1-1.4 sowie eine Stabilisierung der parenteralen Ernährung über maximal vier Wochen mit Visite 1.5. Stabile Patienten wurden randomisiert und den beiden Studienarmen im Verhältnis 1:1 zugeordnet:</p> <p>Studienarm 1 (aktive 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, den Oberarm oder Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V10</p> <p>Studienarm 2 (Placebo)</p> <p>Subkutane Injektion von Placebo in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens, den Oberarm oder Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V10</p> <p>Patienten, die nicht stabil waren, konnten die Optimierungsphase ab Visite 1.1 noch einmal wiederholen. Patienten, die dann bei Visite 1.5 nicht stabil waren, wurden ausgeschlossen.</p> <p>Alle Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudie eintreten (NCT00930644). Die, die die Studie vorzeitig verließen, wurden der Abschlussvisite V10 unterzogen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der ICH-Guideline E6: Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt (48).</p> <p>Die Studie ist unter NCT00798967 bei ClinicalTrials.gov eingetragen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Zum Originalstudienprotokoll vom 27.08.2008 gab es drei Protokolländerungen:</p> <p>Protokolländerung V2.0 vom 12.06.2009 (Amendment 1.0)</p> <p>Wesentliche Änderungen zur Klarstellung der Kriterien zur Studienaufnahme waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zielkorridor Urinausscheidung 1,0-2,0 L • Verbot der vorausgegangenen Einnahme von Octreotid, GLP-1-Analoga und DPP-IV-Inhibitoren • Ausschluss von Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, die eine chronisch systemische Therapie mit Immunsuppressiva erforderte, welche drei Monate vor dem Screening begonnen oder geändert wurde <p>Geringfügige Änderungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung <ul style="list-style-type: none"> ○ der Liste mit dem Studienpersonal ○ der Sprache zum Hinweis an gebärfähige Frauen, die Partner von männlichen Studienteilnehmern waren, während der Studie Verhütungsmethoden anzuwenden ○ der Lager-Temperatur der Studienmedikation auf 15-25 Grad Celsius • Ergänzung des Chemikalien-Panels für Sicherheitslabore um Bikarbonat • Weitere Änderungen zur Klarstellung <p>Protokolländerung V2.0 vom 01.07.2009 (Amendment 1.1)</p> <p>Eine geringfügige Änderung war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines „X“ bei den Vitalzeichen für Visiten 1.0 und 1.5 in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tabelle 6.1</p> <p>Protokolländerung V3.0 vom 14.01.2010 (Amendment 2.0)</p> <p>Wesentliche Änderungen zur Klarstellung des Studiendesigns und der Prozeduren waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme des C-reaktiven Proteins (CRP) als zu evaluierender Laborparameter • Evaluierung von Patienten, die wegen Studienmedikations-unabhängiger unerwünschter Ereignisse die Studie abbrachen, zur Aufnahme in die unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudie (NCT00930644) • Beendigung von oder Verbleib der übrigen Patienten in der Vorbeobachtungsphase, sobald 86 Patienten rekrutiert worden waren. Direkte Aufnahme in die unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudie (NCT00930644), falls nach der abgeschlossenen Vorbeobachtungsphase für die Randomisierung geeignet. • Hinzufügen einer 12-Kanal-Elektrokardiogramm Untersuchung in Woche 4 und einer Blutanalyse auf Teduglutid-Antikörper und <i>E. coli</i> Protein (ECP) in Woche 12.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche und datierte Einverständniserklärung nach vorheriger Information und vor Beginn jeglicher Studien-spezifischer Prozeduren • Männer und Frauen, zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre • KDS auf Grund von Darmversagen nach ausgedehnter Darmresektion (z. B. wegen Verletzung, Volvulus, Gefäßerkrankung, Krebs, Morbus Crohn) • Morbus Crohn Erkrankung, die auf Basis klinischer Untersuchungen vor Beginn der Studienmedikation nachweislich mindestens 12 Wochen in klinischer Remission war • Darmresektion, die vor Unterzeichnung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Einverständniserklärung mindestens 12 Monate lang zu durchgehender Abhängigkeit von PE führte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PE mindestens drei Mal wöchentlich in der Woche vor dem Screening und zwei Wochen vor Bestimmung der Ausgangswerte (Visite V2) • Stabile PE in mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen vor Randomisierung auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes und der Zustimmung des medizinischen Monitors des Sponsors. Stabilität wurde beschrieben durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktueller PE-Verbrauch entspricht verschriebener Menge ○ Ausgangswert (Visite V2) 48-Stunden-Flüssigkeitsbilanz Volumen 25% unter dem Wert beim Übergang von der Optimierungs- in die Stabilisierungsphase ○ Urinvolumen nach Beendigung der Optimierungs- und Stabilisierungsphase nicht unter 2 L und nicht über 4 L in 48 Stunden <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere Krebserkrankung oder klinisch signifikante lymphoproliferative Erkrankung mit dokumentiertem krankheitsfreien Zustand von weniger als fünf Jahren (ausgenommen sind chirurgisch entfernte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome oder <i>in situ</i> nicht aggressiver und chirurgisch entfernter Krebs) • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfarzneimittel innerhalb von 30 Tagen oder mit einem experimentellen Antikörper innerhalb von 90 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder gleichzeitige Teilnahme an jeglicher anderer Studie mit einem Prüfarzneimittel • Frühere Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ nativem Glucagon-like Peptid-2 oder humanem Wachstumshormon innerhalb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten sechs Monate vor dem Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ i.v. Glutamin, Octreotid, Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening ○ Teduglutid <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Morbus Crohn, die innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Screening mit Biologika behandelt wurden (z. B. Anti-Tumornekrosefaktor (anti-TNF) oder Natalizumab) • Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung und einer chronisch systemischen immunsupprimierenden Therapie, die während der letzten drei Monate begonnen oder geändert wurde • Mehr als vier Krankenhauseinweisungen innerhalb von 12 Monaten vor der Screening-Visite V0, die auf KDS oder PE zurückzuführen war (z. B. Kathetersepsis, Darmverschluss, schwere Wasser- und Elektrolytstörungen) • Ungeplante Krankenhauseinweisung innerhalb eines Monats vor dem Screening • Schwangere oder stillende Frauen • Körpergewicht > 88 kg • BMI < 15 km/m³ • Zeichen einer schweren Leberfunktionsstörung oder gestörten renalen Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamt-Bilirubin ≥ 2-fach über dem normalen oberen Grenzwert (für Patienten mit Gilbert's Erkrankung direktes (konjugiertes) Bilirubin ≥ 2-fach über dem oberen Grenzwert ○ Aspartat Aminotransferase ≥ 5-fach über dem oberen Grenzwert ○ Serumkreatinin ≥ 2-fach über dem oberen Grenzwert • Frauen, die nicht steril oder postmenopausal waren oder die keine medizinisch akzeptablen Verhütungsmethoden während und bis zu 30 Tagen nach der Behandlungsphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anwendeten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Adhärenz zu den notwendigen Visiten und anderen Protokollvorschriften • Jegliche Erkrankungen oder Gesundheitszustände in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko darstellten oder die Studienbeendigung oder Auswertung beeinträchtigen konnte • Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ KDS-abhängig: Anhaltende Strahlenenteritis oder enterale Gewebeschäden, die auf Strahlenenteritis zurückzuführen waren; Zöliakie; refraktäre oder tropisches Sprue; Pseudoobstruktion ○ Gastrointestinales System: Aktive entzündliche Darmerkrankung, die eine chronisch systemische Therapie mit Immunsuppressiva erforderte, die drei Monate vor dem Screening begonnen oder geändert wurde; chronisch entzündliche Darmerkrankung, die eine chronisch systemische Therapie mit Immunsuppressiva zur Symptomkontrolle erforderte; unbehandelte prä-maligne oder maligne Veränderungen bei einer Koloskopie mit Biopsie oder Polypektomie; geplante Darmoperation oder andere größere Operation innerhalb des Zeitrahmens der Studie; chronische Pankreatitis oder Cholezystitis ○ Immunsystem: Geschwächtes Immunsystem (z. B. erworbenes Immundefektsyndrom, schwerer kombinierter Immundefekt), Hypersensitivität oder Allergie gegen Teduglutid oder seine Bestandteile oder GLP-2 ○ Psychiatrisch: Alkohol- oder Drogenmissbrauch im vergangenen Jahr; schwere,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unkontrollierte psychiatrische Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Allgemein: Signifikant aktive, unkontrollierte, unbehandelte systemische Erkrankungen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 27 Studienzentren in 10 Ländern weltweit durchgeführt (Anzahl Zentren je Land):</p> <p>USA (6), Kanada (4), Polen (4), Italien (3), Deutschland (2), Frankreich (2), Spanien (2), Vereinigtes Königreich (2), Dänemark (1), Niederlande (1)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Studie umfasste eine Vorbeobachtungsphase und eine 24-wöchige Behandlungsphase. Teduglutid oder Placebo wurden einmal täglich subkutan in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens, 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 (1-7 Tage; Visite V1.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien • Erhebung demographischer Basisdaten • Erhebung der Patientenhistorie • Morbus Crohn Beurteilung • Körperliche Untersuchung • Evaluierung PE • Begleitmedikation • Weitere Prozeduren (Details in CSR20 Tabelle 9-2) <p>Optimierung PE (0-8 Wochen; Visiten V1.1-V1.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung PE • Unerwünschte Ereignisse • Begleitmedikation • Weitere Prozeduren (Details in CSR20

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tabelle 9-2)</p> <p>Stabilisierung PE (4-8 Wochen; Visite V1.5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung PE • Unerwünschte Ereignisse • Koloskopie, falls erforderlich • Begleitmedikation • Lebensqualität • Weitere Prozeduren (Details in CSR20 Tabelle 9-2) <p>24-wöchige Behandlungsphase (Visiten V2-V10)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss (V2) • Morbus Crohn Beurteilung • Körperliche Untersuchung • Evaluierung PE • Unerwünschte Ereignisse • Begleitmedikation • Lebensqualität • Weitere Prozeduren (Details in CSR20 Tabelle 9-3) • PE <p>Therapiestart mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag (geplant 34 Patienten) oder Placebo (geplant 34 Patienten)</p> <p>Die erste subkutane Injektion wurde unter Aufsicht des Prüfarztes oder eines Beauftragten vorgenommen und der Patient danach mindestens 30 min beobachtet.</p> <p>Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation von mehr als zehn Tagen in Folge im Verlauf der Studiendauer war nicht erlaubt. Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation an insgesamt 21 Tagen im Verlauf der Studiendauer von 24 Wochen war erlaubt.</p> <p>Alle Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudie eintreten (NCT00930644). Die, die die Studie vorzeitig verließen, wurden der Abschlussvisite V10 unterzogen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	Primärer Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder)</p> <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung</p> <p>Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung</p> <p>Patienten mit vollständig abgesetzter PE</p> <p>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen</p> <p>Kategorisierte Response</p> <p>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Responsedauer</p> <p>Patienten mit einer Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs um mindestens 20 % oder mindestens 2 L in Wochen 20 und 24</p> <p>Responder pro Visite</p> <p>Reduktion des verschriebenen wöchentlichen PE-Volumens um mindestens 20% in Wochen 20 und 24</p> <p>Absolute und prozentuale Änderung des verschriebenen PE-Volumens</p> <p>Fluid Composite Effect</p> <p>Änderung der Citrullin-Werte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Sicherheitsparameter</p> <p>Gesamtmortalität</p> <p>Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</p> <p>Klinische Laborparameter (hämatologische Parameter, Serumchemie, Urinanalyse)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laboranomalien</p> <p>Schwangerschaften und deren Dokumentation</p> <p>Weitere Sicherheitsparameter (Körpergewicht, 48-Stunden Urinausscheidung, Antikörper gegen Teduglutid oder ECP)</p> <p>Weitere Sicherheitsaspekte (sonstige klinisch relevante Änderungen, EKG-Auswertung, Hospitalisierungen) Schwangerschaften und deren Dokumentation</p> <p>Klinische Beurteilung der Morbus Crohn Erkrankung</p> <p>Körperliche Untersuchung, EKG</p> <p>Evaluierung der PE-Parameter</p> <p>Koloskopie</p> <p>Beurteilung der Begleitmedikation</p> <p>Vitalparameter, Körpergewicht und Größe</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um den Effekt fehlender Daten zu ermitteln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit abgeschlossener Behandlung • Non-Responder mit weniger als neun PE-Tagesangaben • Ausschluss mit weniger als neun PE-Tagesangaben • Non-Responder wegen fehlender PE-Tagesangabe in Woche 20 oder Woche 24 (Worst Case Analyse) • Ausschluss wegen fehlender PE-Tagesangabe in Woche 20 oder Woche 24 • Non-Responder wegen fehlenden wöchentlichen PE-Volumens • Ausschluss wegen fehlenden wöchentlichen PE-Volumens • Letzte zwei Visiten zur Überprüfung der PE-Dosierung <p>Validierung des QoL Fragebogens</p> <p>Der SBS-QoL™ wurde spezifisch für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit Kurzdarmsyndrom unter Berücksichtigung der Richtlinien der FDA zu Patienten-berichteten Zielgrößen (PRO; FDA Guidance, 2009 (31) entwickelt (28). Er umfasst 17 Items und zwei Subskalen. Der Nachweis der Validität wurde im Rahmen der Studie STEPS (ClinicalTrials.gov, NCT00798967) abgeschlossen (28):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konstruktvalidität • Nachweis guter Konstruktvalidität durch Vergleich mit dem Fragebogen zur Lebensqualität bei heimpaenteraler Ernährung (HPN-QoL) als externer Skala, Korrelation von $r = 0,7$. • Interne Konsistenz • Nachweis hoher interner Konsistenz, Cronbach's alpha betrug 0,94 • Reproduzierbarkeit • Nachweis verlässlicher Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch hohe Test-Retest-Reliabilität, $r = 0,95$ • Messbarkeit QoL-Änderung über die Zeit • Responsiveness-Index betrug 1,84 <p>Training der Patienten durch Studienpersonal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Training der Patienten zur Aufzeichnung <ul style="list-style-type: none"> ○ des PE-Volumens ○ des 48-Stunden Urins ○ der oralen Flüssigkeitsaufnahme ○ der Einnahme der Studienmedikation in einem elektronischen Tagebuch • Training des Patienten vom Prüfarzt oder der Studienschwester in Bezug auf die Zubereitung der Studienmedikation für die Injektion und die Art und den Ort der Injektion (CSR20 16.1.1, Appendix 3, (29)).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	<p>Von den 132 evaluierten Patienten wurden insgesamt 86 Patienten randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 43 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 43 Patienten in die Placebo-Gruppe
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt war : „Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder)“</p> <p>Unter der Annahme des Nachweises einer Differenz der Responderraten zwischen der Teduglutid- und der Placebo-Gruppe von 35 bzw. 6% wurde berechnet, dass 86 Patienten für die ITT-Auswertung benötigt wurden (Power von 90% und zweiseitiges Signifikanzniveau von 5%).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.</p> <p>Sicherheitsreviews wurden von einem externen, unabhängigen Board (Data and Safety Monitoring Board, DSMB), bestehend aus drei geschulten Ärzten und einem Statistiker durchgeführt.</p> <p>Sicherheitsreviews durch das DSMB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überprüfen akkumulierender Studiendaten auf sicherheitsrelevante Aspekte in insgesamt fünf Treffen. Es lagen keine Sicherheitsbedenken vor. <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</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"> ○ Entwicklung eines der folgenden Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Signifikante, neue, unkontrollierte Erkrankung (kardiovaskulär, renal, onkologisch), die für den Patienten ein unangemessenes Risiko darstellte oder die Beendigung der Studie nicht erlaubte ▪ Großer chirurgischer Eingriff ▪ Aufflammen der Morbus Crohn Erkrankung ▪ Einnahme ausgeschlossener Medikamente

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft oder Stillen ○ Schwere, mit der Studienmedikation assoziierte unerwünschte Ereignisse, die durch symptomatische Therapie nicht behebbar waren ○ Fehlende Bereitschaft, die Studie fortzusetzen ○ Tod ○ Studienabbruch durch den Sponsor ○ Signifikante unerwünschte Ereignisse oder medizinische Entscheidung • Wiederholtes Screening eines Patienten, der in der Vorbeobachtungsphase vor der Randomisierung ausgeschieden war, führte nicht zur Stabilisierung des Urinvolumens (2 - 4 L in 48 Stunden)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS oder IWRS; Perceptive Informatics). Die Zuteilungssequenz wurde mittels computergenerierter Zufallscodes erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine stratifizierte, Studienzentren-übergreifende Randomisierung. Stratifizierungsmerkmal war der PE-Ausgangswert mit den Ausprägungen ≤ 6 L/Woche oder > 6 L/Woche.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Zuteilung erfolgte durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS oder IWRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde auf Basis der Anforderungen an die Randomisierung von Quintiles Biostatistics erstellt. Die Implementierung der Randomisierung wurde auf Basis der Protokollanforderungen von Perceptive Informatics vorgenommen. Das klinische Personal erhielt keine Informationen über die Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	Die Studie war doppelblind:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) Patienten waren verblindet b) Prüferärzte waren verblindet c) Personal von Auftragsinstituten und dem Sponsor waren verblindet</p> <p>Durchführung der Verblindung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussehen der Teduglutid- und Placebo-Kits identisch • Zuteilung zu den Behandlungsgruppen mit Hilfe des IVRS oder IWRS • Zuweisung der verblindeten Placebo-Medikation stets durch IVRS oder IWRS <p>Im Falle einer notwendigen Entblindung durften NPS-Mitarbeiter, die in das Projekt involviert waren, nicht darüber unterrichtet werden. Auch das beteiligte Klinikpersonal wurde für die Laufzeit der Studie verblindet gehalten.</p>
11b	<p>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</p>	<p>Die Interventionen waren zur Aufrechterhaltung der Verblindung identisch im Aussehen.</p> <p>Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag</p> <p>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 5 mg lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche und 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze. Jede Durchstechflasche enthielt 5 mg Teduglutid.</p> <p>Wirkstoff: Teduglutid Pulver: L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumhydroxid (zur pH Einstellung) und Salzsäure (zur pH-Einstellung)</p> <p>Placebo</p> <p>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 5 mg lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche und 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze. Jede Durchstechflasche enthielt 5 mg Pulver ohne Wirkstoff.</p> <p>Pulver: L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Natriumhydroxid (zur pH Einstellung) und Salzsäure (zur pH-Einstellung)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Intention-to-treat (ITT)-Population Alle randomisierten Patienten. Für die Auswertungen wurden die Patienten in die Gruppe eingeschlossen, in die sie randomisiert wurden, unabhängig von der aktuellen Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 43 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 43 Patienten in die Placebo-Gruppe <p>Sicherheits-Population Alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 42 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (Randomisierungsfehler bei einem Patienten) • 43 Patienten in die Placebo-Gruppe <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 zu erhalten.</p> <p>Statistischer Analyseplan Der statistische Analyseplan (SAP), Version 1.4, wurde am 21.12.2010 erstellt.</p> <p>Generelle Methodik Die Ergebnisse wurden für jede der Behandlungsgruppen zusammengefasst. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle statistischen Tests zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Interaktionen wurden zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha = 10\%$ berechnet. Die statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket SAS Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen inklusive solcher,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Anteil der Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 in der ITT-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag- mit der Placebo-Gruppe mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test, adjustiert um das Stratifizierungsmerkmal der Randomisierung, i.e. PE-Ausgangswert mit den Ausprägungen ≤ 6 L/Woche oder > 6 L/Woche • Keine Imputation fehlender Werte. Dabei war das Fehlen von maximal fünf der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte (oder das Vorhandensein von mindestens neun Tagen) erlaubt, ansonsten Klassifikation als „fehlend“. Dazu gab es zwei Ausnahmen, die vor Schließen der Datenbank identifiziert wurden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausgangswert-Intervall fehlt: Zurückfiltern des Ausgangswert-Intervalls innerhalb des Stabilisierungszeitraums über 14 Tage hinaus, bis neun Datenpunkte vorlagen ○ Ausschluss von PE-Anpassungen bei unerwünschten Ereignissen: Verwendung des letzten Intervalls, das nicht von den unerwünschten Ereignissen betroffen war. • Überlegenheit der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe über die Placebo-Gruppe, wenn das zweiseitige Signifikanzniveau geringer oder gleich 0,05 war <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prozentuale und absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung mittels deskriptiver Statistik für die beiden Behandlungsgruppen • Vergleich der Teduglutid 0,05-mg/kg Körpergewicht/Tag- und Placebo-Gruppe mittels Kovarianz-Analyse (ANCOVA): <ul style="list-style-type: none"> ○ mit Behandlung und PE-Ausgangsvolumen als Effekte ○ mit der Option der Interaktion der beiden Variablen als weiterem Effekt • Berechnung der geschätzten Randmittelwerte (Least square means, LS MW) und der 95%-KI für jede Behandlungsoption <p>Patienten mit vollständig abgesetzter PE und Zeitpunkt des Absetzens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag- und Placebo-Gruppe mittels Fisher's Exact Test aufgrund der zu erwartenden sehr geringen Patientenzahl <p>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung des Anteils an Respondern, die wenigstens eine Reduktion um einen Tag pro Woche in Woche 24 erreicht hatten • Verwendung der Daten des primären Endpunktes <p>Kategorisierte Response:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag- und Placebo-Gruppe mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test, adjustiert um das Stratifizierungsmerkmal der Randomisierung PE-Ausgangswert mit den Ausprägungen ≤ 6 L/Woche oder > 6 L/Woche • Darstellung der Anstiege der PE-Volumen vom Ausgangswert als 0% Reduktion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis des Effektes des SBS-QoL-Ausgangswertes, der Behandlung und der PE-Volumenreduktion auf die Lebensqualität in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert mittels ANCOVA und mit der abhängigen Variablen „Änderung der QoL“ in der ITT-Population • Berücksichtigung der Interaktion zwischen den diskreten Faktoren Behandlung und PE-Volumen • Ersetzen fehlender Behandlungsdaten durch LOCF • Ersetzen fehlender Ausgangswerte durch einen vorhergehenden Wert • Definition eines Quality-of-Life (QoL)-Responders als ein Patient, der eine Verbesserung des SBS-QoL-Scores erreichte, die größer als der prädefinierte minimale klinisch bedeutsame Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) von 18,4 Punkten war (32) • Fisher's Exact Test mit zweiseitigem $\alpha = 5\%$ zur Ermittlung von Behandlungsunterschieden • Berechnung der 95% KI-Werte • Erfassung weiterer Variablen <p>Responsedauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag- und Placebo-Gruppe mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test, adjustiert um das Stratifizierungsmerkmal der Randomisierung PE-Ausgangswert mit den Ausprägungen ≤ 6 L/Woche oder > 6 L/Woche <p>Patienten mit einer Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs um mindestens 20% oder mindestens 2 L in Wochen 20 und 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag- und Placebo-Gruppe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="954 275 1418 481">mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test, adjustiert um das Stratifizierungsmerkmal der Randomisierung PE-Ausgangswert mit den Ausprägungen ≤ 6 L/Woche oder > 6 L/Woche</p> <p data-bbox="906 521 1141 555">Responder pro Visite:</p> <ul data-bbox="906 555 1364 728" style="list-style-type: none"> • Erfassung der Anzahl und des Prozentsatzes der Patienten mit einer mindestens 20%igen PE-Volumenreduktion bei einer Visite ab Woche 4 <p data-bbox="906 779 1396 880">Reduktion der verschriebenen wöchentlichen PE um mindestens 20% in Wochen 20 und 24:</p> <ul data-bbox="906 891 1396 1198" style="list-style-type: none"> • Erfassung der Anzahl und des Prozentsatzes der Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des verschriebenen PE-Volumens in Woche 20 und Woche 24 • Statistische Berechnungen wurden nicht durchgeführt. • Unterstützt die Aussagen zum Ansprechen in Woche 20 und 24 <p data-bbox="906 1249 1340 1317">Absolute und prozentuale Änderung des verschriebenen PE-Volumens:</p> <ul data-bbox="906 1328 1316 1630" style="list-style-type: none"> • Darstellung der absoluten und prozentualen Änderung des verschriebenen PE-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert • Keine Durchführung statistischer Berechnungen • Unterstützt die Aussagen zu den Veränderungen des aktuellen PE-Volumens <p data-bbox="906 1682 1300 1749">Logistische Regression des primären Wirksamkeitsparameters:</p> <ul data-bbox="906 1760 1348 1921" style="list-style-type: none"> • Logistische Regression mit dem PE-Ausgangsvolumen als Kovariable • Berechnung von Kontrastschätzung, Standardabweichungen und 95% KI-Werten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fluid Composite Effect:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der Änderung der Summe des wöchentlichen PE-Volumens plus oraler Flüssigkeitseinnahme minus Urinvolumen durch Vergleich zum Ausgangswert für jede Visite und die letzte Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung • Keine Durchführung statistischer Berechnungen • Unterstützt die Aussagen zur Wirksamkeit <p>Änderung der Citrullin-Werte im Vergleich zum Ausgangswert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung für jeden Besuch und die letzte Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung • Keine Durchführung statistischer Berechnungen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden in der ITT-Population für die folgenden Subgruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herkunft • Geschlecht • Alterskategorie (< 45, 45 - < 65, ≥ 65 Jahre) • Kolon in Kontinuität (Ja/Nein) • Ileozökalklappe (Ja/Nein) • Stoma vorhanden (Ja/Nein) • Ethnizität • Stratifizierungsvariable der Randomisierung (≤ 6 L/Woche, > 6 L/Woche) • Keine Durchführung statistischer Berechnungen <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung zur Beurteilung des Einflusses fehlender Daten • Keine Durchführung statistischer Berechnungen • Basis waren die Reduktionen des PE-Volumens um 20-100% im Vergleich zum Ausgangswert zwischen zwei Visiten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung <ul style="list-style-type: none"> ○ Von mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen (Definition: Start mit Einnahme der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis) ○ Von schweren und/oder mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen ○ Von unerwünschten Ereignissen, die zu Tod oder Beendigung der Studie führten • Erfassung von Laborparametern • Vitalzeichen, Elektrokardiogramm, orale 48-Stunden-Aufnahme von Flüssigkeiten, Urin-Volumen und körperliche Untersuchung • Frühere Medikation und Begleitmedikation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden in 27 Studienzentren 132 Patienten rekrutiert. a) Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> • 43 Patienten in die Teduglutid 0,05-mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 43 Patienten in die Placebo-Gruppe b) Erhalt der Intervention <ul style="list-style-type: none"> • 39 Patienten in die Teduglutid 0,05-mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 39 Patienten in die Placebo-Gruppe c) Analyse des primären Zielkriteriums <ul style="list-style-type: none"> • 43 Patienten in die Teduglutid 0,05-mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 43 Patienten in die Placebo-Gruppe
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	78 (90,7%) von 86 randomisierten Patienten beendeten die Behandlungsphase. 8 Patienten brachen die Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • auf eigenen Wunsch (1 Patient), • wegen unerwünschter Ereignisse (5 Patienten) • auf Wunsch des Prüfarztes (1 Patient) oder • wegen anderer Gründe (1 Patient) ab. <p>Dabei war der Anteil in der Teduglutid 0,05-mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe genauso hoch wie in der Placebo-Gruppe (jeweils vier Patienten).</p> <p>Die Gründe sind im CONSORT Flussdiagramm aufgelistet (Abbildung 14).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn der Studie: 25. November 2008 (Erster Patient zur ersten Visite)</p> <p>Ende der Studie: 04. Januar 2011 (Letzter Patient zur letzten Visite)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig nach der letzten abgeschlossenen Visite am 04. Januar 2011, der Hard Lock der Datenbank erfolgte am 25. Januar 2011.
a: nach CONSORT 2010.		

(5)

Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie CL0600-004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel</p> <p>Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik einer 24-wöchigen Behandlung mit Teduglutid, einem Analogon des humanen Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2), bei erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom (KDS) nachzuweisen.</p> <p>Teduglutid ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden, und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden.</p> <p>Fragestellung</p> <p>Ist die Behandlung von erwachsenen KDS-Patienten mit 0,05 mg oder Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag für 24 Wochen einer Behandlung mit Placebo überlegen?</p> <p>Hypothese</p> <p>Nullhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Ausgangswert ist für die Teduglutid-Gruppe und die Placebo-Gruppe gleich.</p> <p>Alternativhypothese: Änderung für den primären Endpunkt vom Ausgangswert ist für die Teduglutid-Gruppe größer als für die Placebo-Gruppe.</p> <p>Dabei wurde im Rahmen eines hierarchischen Testens zuerst die Gruppe mit der höheren Teduglutid-Konzentration untersucht.</p> <p>Im Rahmen der Überlegenheitstestung kann die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn das zweiseitige Signifikanzniveau gleich oder kleiner 0,05 ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>doppelblinde, pivotale Parallelgruppen-Studie der Phase III</p> <p>Die Vorbeobachtungsphase umfasste ein Screening, (Visite 1.0), eine Optimierung der parenteralen Ernährung über maximal acht Wochen mit den Visiten 1.1-1.4 sowie eine Stabilisierung der parenteralen Ernährung über maximal acht Wochen. Stabile Patienten wurden randomisiert und den drei Studienarmen im Verhältnis 1:2:2 zugeordnet:</p> <p>Studienarm 1 (Placebo) Subkutane Injektion von Placebo in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens oder in den Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V8.</p> <p>Studienarm 2 (aktive Behandlung mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag) Subkutane Injektion von Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens oder in den Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V8</p> <p>Studienarm 3 (aktive Behandlung mit Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag) Subkutane Injektion von Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens oder in den Oberschenkel über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den Visiten V2-V8</p> <p>Alle Patienten, die die Studie vorzeitig verließen, wurden der Abschlussvisite V8 unterzogen.</p> <p>Alle Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudie eintreten (NCT00930644). Die, die nicht eintraten, wurden vier Wochen nachbeobachtet (Visite</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>V9)</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 (48).</p> <p>Die Studie ist unter NCT00172185 bei ClinicalTrials.gov eingetragen.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Protokolländerungen</p> <p>Zum Originalstudienprotokoll vom 27.03.2003 gab es sieben Protokolländerungen, die wichtigsten sind im Folgenden erläutert. Eine detaillierte Übersicht findet sich in CSR04 9.8.1, Tab. 9-6 vom 21. Mai 2013.</p> <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte auf Basis der Protokolländerungen zwei und drei.</p> <p>Protokolländerung 1 vom 19.12.2003 (Amendment 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung pharmakokinetischer Prozeduren • Änderung des Ausschlusskriterium für Krankenhauseinweisungen von 3 auf 1 Monat vor der Screening Visite <p>Protokolländerung 2 vom 29.03.2004 (Amendment 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen des Nachweises von Antikörpern gegen <i>Escherichia coli</i> Protein • Löschen der Lebensqualität und des Ressourcenverbrauchs • Hinzufügen von Ausschlusskriterien: Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder bis zu 30 Tage vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung; jegliche klinisch signifikante Laboranomalie zum Zeitpunkt der Randomisierung oder jegliche unkontrollierte, unbehandelte endokrine Erkrankung • Ersatz des FACTS durch IVRS • Bereitstellung eines Tagebuchs zur Dokumentation der Verabreichung der Studienmedikation für Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokolländerung 3 vom 02.11.2004 (Amendment 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von Katheter-assoziierten Komplikationen als Sicherheitsvariable • Änderung der Dosierungsanweisung für Injektionen auf einen mindestens 12-stündigen Abstand • Hinzufügen der Notwendigkeit der Anwesenheit eines Prüfarztes bei der ersten Injektion <p>Protokolländerung 4 vom 13.02.2007 (Amendment 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung des primären Endpunktes um Responseintensität und –dauer • Änderung des ursprünglichen primären Endpunktes in einen sekundären Endpunkt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche und datierte Einverständniserklärung nach vorheriger Information und vor Beginn jeglicher Studien-spezifischer Prozeduren • Männer und Frauen, zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre • KDS auf Grund von Darmversagen nach ausgedehnter Darmresektion (z. B. wegen Verletzung, Volvulus, Gefäßerkrankung, Krebs (mindestens 5 Jahre krankheitsfrei), Morbus Crohn (auf Basis klinischer Untersuchungen nachweislich in klinischer Remission)) • Körpergewicht bei Einschluss unter 90 kg • Darmresektion, die vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung mindestens 12 Monate lang zu durchgehender Abhängigkeit von PE führte • PE mindestens drei Mal wöchentlich in der Woche vor Bestimmung der Ausgangswerte • Stabile PE in mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen vor Randomisierung. Stabilität wurde beschrieben durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ PE-Verbrauch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 48-Stunden Urinvolumen 12 bis 2 L/Tag ○ Natrium im Urin (>20 mmol/Tag) ○ Adäquate Nierenfunktion ○ Hämatokrit zeigt zufriedenstellende Hydratation an ○ Motilitätsändernde Medikation • BMI 18 - 27 kg/m² • Adäquate hepatische Funktion (ALT und AST beide < 2,0 x ULN) • Frauen, die nicht steril oder postmenopausal waren, mussten medizinisch akzeptable Verhütungsmethoden während und bis zu 30 Tagen nach der Behandlungsphase anwenden. Postmenopausal ab 60 Jahre und älter oder mindestens zwei Jahre ohne Menses. • Fähig und willig, sich an die Studienvorschriften zu halten <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere Krebserkrankung oder klinisch signifikante lymphoproliferative Erkrankung mit dokumentiertem krankheitsfreien Zustand von weniger als fünf Jahren (ausgenommen sind chirurgisch entfernte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome oder <i>in situ</i> nicht aggressiver und chirurgisch entfernter Krebs) • Früherer Alkohol- oder Drogenmissbrauch • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während dieser Studie, innerhalb von 30 Tagen oder innerhalb von 90 Tagen bei Einsatz eines experimentellen Antikörpers vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Klinisch signifikante Labor-Abnormalitäten • Frühere Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ nativem Glucagon-like Peptid-2 innerhalb der letzten drei Monate vor dem Screening ○ Teduglutid • Ungeplante Krankenhauseinweisung innerhalb eines Monats vor dem Screening • Schwangere oder stillende Frauen • Jegliche Erkrankungen oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesundheitszustände in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko darstellte oder die Studienbeendigung oder Auswertung beeinträchtigen konnte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ KDS-abhängig: Strahlenenteritis, Sklerodermie; Zöliakie; refraktäre oder tropisches Sprue; Pseudoobstruktion ○ Gastrointestinales System: Aktive entzündliche Darmerkrankung; unbehandelte prämaligne oder maligne Veränderungen bei einer Koloskopie mit Biopsie oder Polypektomie; geplante Operation innerhalb des Zeitrahmens der Studie; ○ Immunsystem: Geschwächtes Immunsystem (z. B. erworbenes Immundefektsyndrom, schwerer kombinierter Immundefekt), Hypersensitivität oder Allergie gegen Teduglutid oder seine Bestandteile oder GLP-2 ○ Allgemein: Signifikant aktive, unkontrollierte, unbehandelte systemische Erkrankungen • Fehlende Adhärenz zu den notwendigen Auswasch-Perioden von <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 Wochen für monoklonale Antikörper (Infliximab) oder Wachstumshormone oder –faktoren ○ 30 Tagen für systemische Corticosteroide, andere Biologika, Methothrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Octreotide, i.v. Glutamin, sonstige Studienmedikationen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 32 Studienzentren in 9 Ländern weltweit durchgeführt (Anzahl Zentren je Land):</p> <p>USA (15), Kanada (4), Polen (3), Deutschland (3), Frankreich (3), Vereinigtes Königreich (1), Dänemark (1), Niederlande (1), Belgien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>(1)</p> <p>Die Studie umfasste eine Vorbeobachtungsphase und eine 24-wöchige Behandlungsphase. Teduglutid oder Placebo wurden einmal täglich subkutan in jeweils einen anderen der vier Quadranten des Abdomens oder in den 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 (2-7 Tage; Visite V1.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien • Erhebung demographischer Basisdaten • Erhebung der Patientenhistorie • Morbus Crohn Beurteilung • Körperliche Untersuchung • Begleitmedikation • Gesundheitsökonomie • Tagebuch-Aufzeichnung der PE • Weitere Prozeduren (Details in CSR04 Tab. 9-3) <p>Optimierung PE (3 Tage-8 Wochen; Visiten V1.1-V1.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Begleitmedikation • Tagebuch-Aufzeichnung der PE • Weitere Prozeduren (Details in CSR04 Tab. 9-3) <p>Stabilisierung PE (4-8 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Koloskopie, falls erforderlich • Begleitmedikation • Tagebuch-Aufzeichnung der PE • Weitere Prozeduren (Details in CSR04 Tab. 9-3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24-wöchige Behandlungsphase (Visiten V2-V8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss (V2) • Morbus Crohn Beurteilung • Körperliche Untersuchung • Evaluierung PE • Unerwünschte Ereignisse • Begleitmedikation • Lebensqualität (SF-36, IBDQ) • Tagebuch-Aufzeichnung der PE und EuroQoL • Interims-Sicherheitsbewertungen • Weitere Prozeduren (Details CSR04 Tab. 9-3) <p>Therapiestart mit Teduglutid 0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag (geplant 32 Patienten), Teduglutid 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag (geplant 32 Patienten) oder Placebo (geplant 16 Patienten)</p> <p>Die erste subkutane Injektion wurde unter Aufsicht des Prüfarztes oder eines Bevollmächtigten vorgenommen und der Patient danach mindestens 30 min beobachtet.</p> <p>Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation von mehr als sieben Tagen in Folge im Verlauf der Studiendauer war nicht erlaubt. Eine Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation an insgesamt 20 Tagen im Verlauf der Studiendauer von 24 Wochen war erlaubt.</p> <p>Alle Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, konnten in eine unkontrollierte Langzeit-Verlängerungsstudie eintreten (NCT00172185). Die, die die Studie vorzeitig verließen, wurden der Abschlussvisite V8 unterzogen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Kategorisierte Response</p> <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wochen 20 und 24 (Responder)</p> <p>Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung</p> <p>Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen</p> <p>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Absolute Reduktion der wöchentlichen PE-Kilojoules vom Ausgangswert</p> <p>Änderung der Citrullin-Werte in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Zeit bis zu einer 20%igen PE-Volumenreduktion</p> <p>Zeit bis zum vollständigen Absetzen der PE</p> <p>Zeit bis zu einer um einen Tag pro Woche verkürzten PE</p> <p>Patienten mit verringertem Bedarf an der Nutzung eines Venenkatheters in Woche 24</p> <p>Änderung der Knochenmarker BSAP und NTx in Woche 24</p> <p>Änderung von BMD in Lendenwirbelsäule und Hüfte in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Änderung von PTH in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Änderung der Lebensqualität in Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Änderung der Darmzottenhöhe und der Darmkryptentiefe sowie der zellulären Zusammensetzung in Dick- und Dünndarm</p> <p>Sicherheitsparameter</p> <p>Gesamtmortalität</p> <p>Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten</p> <p>Ereignisse von speziellem Interesse: UE</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>"Infektion des Zentralzugangs"</p> <p>Klinische Laborparameter (hämatologische Parameter, Serumchemie, Urinanalyse)</p> <p>Weitere Sicherheitsparameter (Körpergewicht, 48-Stunden Urinausscheidung, Antikörper gegen Teduglutid oder ECP)</p> <p>Patienten mit Venenkatheter-assoziierten Komplikationen</p> <p>Anzahl Episoden Venenkatheter-assoziiierter Komplikationen</p> <p>12-Kanal-Elektrokardiogramm</p> <p>Vitalparameter</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um den Effekt fehlender Daten zu ermitteln. Dazu wurden für den primären Endpunkt bei weniger als neun Messwerten die Daten in dem entsprechenden Monat ermittelt. War dies nicht möglich, wurden die Messwerte dieser Patienten für den entsprechenden Monat nicht gewertet. Fehlten mehr als 30% der PE-Volumina wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderung des dichotomen primären zu einem kategorisierten primären Wirksamkeitsendpunkt durch Ergänzen von Responseintensität (minimal 20%, maximal 100%) und –dauer (Wochen 16 und 20 sowie Wochen 20 und 24).</p> <p>Verbesserung der statistischen Power für die Analyse aller primären Daten und damit des Verständnisses für Ausmaß und Dauer der Response.</p> <p>Der ursprüngliche primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde zu einem sekundären Wirksamkeitsendpunkt.</p>
7	Fallzahl	<p>Von den 139 evaluierten Patienten wurden insgesamt 80 Patienten randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 32 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 32 Patienten in die Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • 16 Patienten in die Placebo-Gruppe <p>Der primäre Endpunkt war die Kategorisierte Response</p> <p>Eine Patientenzahl von 80 randomisierten Patienten war nötig, um mit 90% Power den Anstieg der Patientenzahl, die ein minimales Ansprechen von 20% PE-Volumenabnahme in den Wochen 20 und 24 hatte, nachzuweisen, von 5% in der Placebo-Gruppe und 50% in der Teduglutid-Gruppe (80% Power, um einen Anstieg von 44% nachzuweisen). Die Power Berechnungen basierten auf dem Fisher's Exact Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.</p> <p>Sicherheitsreviews durch das DSMB</p> <p>Sicherheitsreviews wurden von einem externen, unabhängigen Board (Data and Safety Monitoring Board, DSMB), bestehend aus geschulten Ärzten, die keine Prüfarzte oder NPS-Mitarbeiter waren und einem Statistiker durchgeführt.</p> <p>Es wurde eine retrospektive Anpassung des Alpha-Levels vorgenommen um 0,0001 für jedes der neun Treffen des DSMB, so dass sich eine finale Anpassung von 0,05 auf 0,0491 ergab. Diese Anpassung sollte der Tatsache Rechnung tragen, dass das Board einen Review verblindeter Wirksamkeitsdaten zum Ausschluss von Sicherheitsbedenken vornahm und potentiell ein Risiko bestand, die Beendigung der Studie zu empfehlen.</p> <p>In insgesamt neun Treffen wurden akkumulierende Studiendaten auf sicherheitsrelevante Aspekte überprüft. Es lagen keine Sicherheitsbedenken vor.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</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"> ○ Entwicklung eines Ausschlusskriteriums, bis auf den Einsatz von Steroiden ○ Schweren, mit der Studienmedikation assoziierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unerwünschten Ereignissen, die durch symptomatische Therapie nicht behebbar waren</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlender Bereitschaft, die Studie fortzusetzen ○ Tod ○ Studienabbruch durch den Sponsor
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS; FACTS). Die Zuteilungssequenz wurde mittels computergenerierter Zufallscodes erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine stratifizierte, Studienzentren-übergreifende Randomisierung. Stratifizierungsmerkmal war der PE-Ausgangswert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 Studienzentren-übergreifend randomisiert. Die Zuteilung erfolgte durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Das Randomisierungsschema wurde auf Basis der Anforderungen an die Randomisierung erstellt.</p> <p>Die Implementierung der Randomisierung wurde auf Basis der Protokollanforderungen vorgenommen.</p> <p>Das klinische Personal erhielt keine Informationen über die Randomisierung.</p>
11	Verblindung	
11a	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?	<p>Die Studie war doppelblind:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten waren verblindet b) Prüfarzte waren verblindet c) Personal von Auftragsinstituten und dem Sponsor waren verblindet <p>Durchführung der Verblindung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussehen der Teduglutid- und Placebo-Kits identisch • Zuteilung zu den Behandlungsgruppen mit Hilfe der IVRS oder IWRS • Zuweisung der verblindeten Placebo-Medikation stets durch IVRS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anpassung des PE-Volumens und Durchführung der körperlichen Untersuchung/Bewertung der Sicherheit durch zwei verschiedene Personen
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Die Interventionen waren zur Aufrechterhaltung der Verblindung identisch im Aussehen.</p> <p>0,05 mg und 0,1 mg Teduglutid/kg Körpergewicht/Tag</p> <p>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 5 mg lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche und 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze. Jede Durchstechflasche enthielt 5 mg bzw. 10 mg Teduglutid.</p> <p>Wirkstoff: Teduglutid Pulver: L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat</p> <p>Placebo</p> <p>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 5 mg lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche und 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze. Jede Durchstechflasche enthielt 5 mg Pulver ohne Wirkstoff.</p> <p>Pulver: L-Histidin, Mannitol, Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat</p> <p>Auch die Umverpackungen waren identisch im Aussehen.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Intention-to-treat (ITT)-Population</p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Auswertungen wurden die Patienten in die Gruppe eingeschlossen, in die sie randomisiert wurden, unabhängig von der aktuellen Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> 35 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 32 Patienten in die Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (1 Patient der ursprünglich 33)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>randomisierten Patienten erhielt keine Studienmedikation und wurde ausgeschlossen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 Patienten in die Placebo-Gruppe <p>Sicherheits-Population</p> <p>Alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> • 35 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 32 Patienten in die Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (1 Patient der ursprünglich 33 randomisierten Patienten erhielt keine Studienmedikation und wurde ausgeschlossen) • 16 Patienten in die Placebo-Gruppe <p>Per-Protocol (PP)-Population</p> <p>Alle Patienten der ITT-Population, die die Studie ohne größere Protokollverletzungen beendet hatten. Die PP-Population wurde ausgewertet, um zusätzliche Aussagen zur Wirksamkeit zu erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 26 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 29 Patienten in die Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 15 Patienten in die Placebo-Gruppe <p>Statistischer Analyseplan</p> <p>Der statistische Analyseplan (SAP) wurde am 20 April 2007 veröffentlicht. Er beruht auf den ICH E3 und E9 Guidelines ((49); (50)).</p> <p>Generelle Methodik</p> <p>Die Ergebnisse wurden für jede der Behandlungsgruppen zusammengefasst. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle statistischen Tests zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Interaktionen wurden zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha = 10\%$ berechnet. Die statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket SAS Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Kategorisierte Response:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Kategorisierten Response in der ITT-Population • Vergleich der Teduglutid-0,05 mg und 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag- und Placebo-Gruppen mittels hierarchischen Testens (Responsestufen: kein, <20%, 20-40%, >40%) und Vergabe eines Scores 0 oder 1 in Abhängigkeit von der Responsezeit (Woche 16-20 und Woche 20-24; Scoresumme 0-5) • Keine Imputation fehlender Werte • Deskriptive Statistik • Verwendung einer Kovarianz-Rangsummenanalyse: Nach PE-Ausgangswert stratifizierter, erweiterter Wilcoxon-Rangsummentest mit Strata für den für die Stratifizierung der Randomisierung verwendeten PE-Ausgangswert sowie der Behandlungsgruppe und mit wöchentlichem PE-Ausgangswert als Kovariate • Hierarchisches Testen <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Berechnung von Raten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von Behandlungsgruppen mittels Kovarianz-Rangsummenanalyse: Nach PE-Ausgangswert stratifizierter, erweiterter Wilcoxon-Rangsummentest mit Strata für den für die Stratifizierung der Randomisierung verwendeten PE-Ausgangswert sowie der Behandlungsgruppe und mit wöchentlichem PE-Ausgangswert als Kovariate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Berechnung absoluter Werte, Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert und ausgewiesener Zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik für kontinuierliche und diskrete Variablen • 95%-KI und ANCOVA (Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert) <p>Berechnung eines Ereigniszeitpunktes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereigniszeitanalyse • Logrank-Test und Wilcoxon-Test <p>Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermittlung der 95% KI-Werte • Paarweiser Vergleich mittels Fisher's Exact Test • Vergleich von Behandlungsgruppen Kovarianz-Rangsummenanalyse: Nach PE-Ausgangswert stratifizierter, erweiterter Wilcoxon-Rangsummentest mit Strata für die Stratifizierung der Randomisierung verwendeten PE-Ausgangswert sowie der Behandlungsgruppe und mit wöchentlichem PE-Ausgangswert als Kovariate • Hierarchisches Testen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden in der ITT-Population für die folgenden Subgruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbrauch parenteralen Flüssigkeitsvolumens: <ul style="list-style-type: none"> ○ i.v. Flüssigkeit und Elektrolyte (3-7x pro Woche) ○ PE (3-5x pro Woche) ○ PE (6-7x pro Woche) • Kolon in Kontinuität (Ja/Nein) • Ileozökalklappe (Ja/Nein) • Verbliebener Kolon <ul style="list-style-type: none"> ○ 0% ○ > 25% - 50%

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ > 50% - 75% ○ > 75% - 100% <p>Statistische Berechnungen wurden nicht durchgeführt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Durchführung zur Beurteilung des Einflusses fehlender Daten. Statistische Berechnungen wurden nicht durchgeführt. Basis waren die Reduktionen des PE-Volumens um 20-100% im Vergleich zum Ausgangswert zwischen zwei Visiten.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung <ul style="list-style-type: none"> ○ Von mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen (Definition: Start mit Einnahme der Studienmedikation) ○ Von schweren und/oder mit der Studienmedikation assoziierten unerwünschten Ereignissen ○ Von unerwünschten Ereignissen, die zu Tod oder Beendigung der Studie führten • Erfassung von Laborparametern • Vitalzeichen, Elektrokardiogramm, orale 48-Stunden Einnahme von Flüssigkeiten, Urin-Output und körperliche Untersuchung • Frühere Medikation und Begleitmedikation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden in 32 Studienzentren 139 gescreent. a) Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> • 16 Patienten in die Placebo-Gruppe • 35 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 33 Patienten in die Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe b) Erhalt der Intervention

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 16 Patienten in die Placebo-Gruppe • 35 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 32 Patienten in die Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (1 Patient erhielt keine Studienmedikation) <p>c) Analyse des primären Zielkriteriums</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 Patienten in die Placebo-Gruppe • 35 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe • 32 Patienten in die Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>71 (84,5%) von 84 randomisierten Patienten beendeten die Behandlungsphase.</p> <p>12 Patienten brachen die Studie wegen Zurückziehens der Einverständniserklärung (4 Patienten) oder wegen unerwünschter Ereignisse (8 Patienten) ab.</p> <p>Der Anteil war in den Teduglutid-Gruppen höher als in der Placebo-Gruppe (11 Patienten vs. 1 Patient).</p> <p>Die Gründe sind im CONSORT Flussdiagramm aufgelistet (Abbildung 15).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn der Studie: 25. Mai 2004 (Erster Patient zur ersten Visite)</p> <p>Ende der Studie: 06. Juli 2007 (Letzter Patient zur letzten Visite)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig nach der letzten abgeschlossenen Visite am 06. Juli 2007.
a: nach CONSORT 2010.		

(7)

Abbildung 14: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT, STEPS

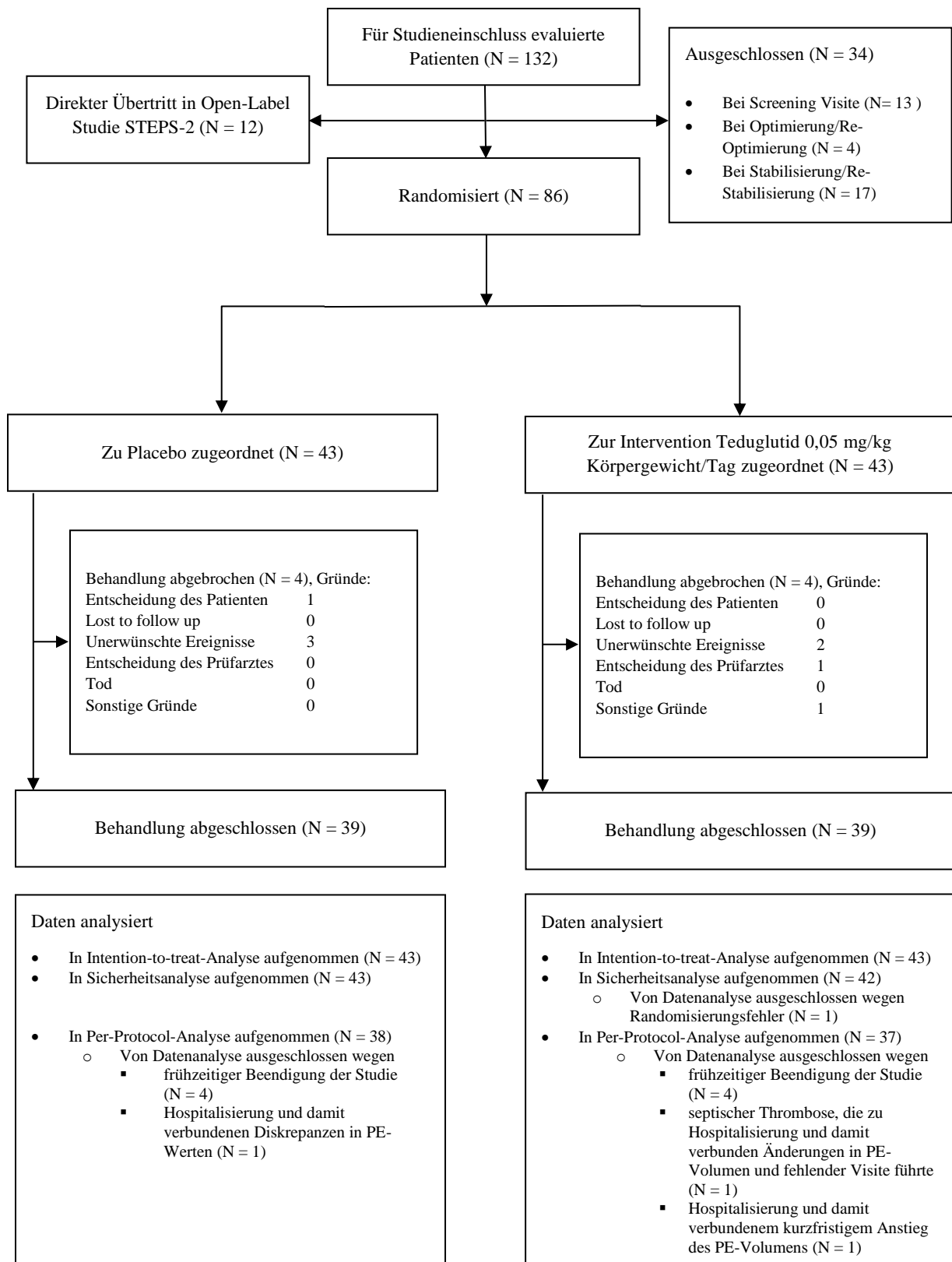
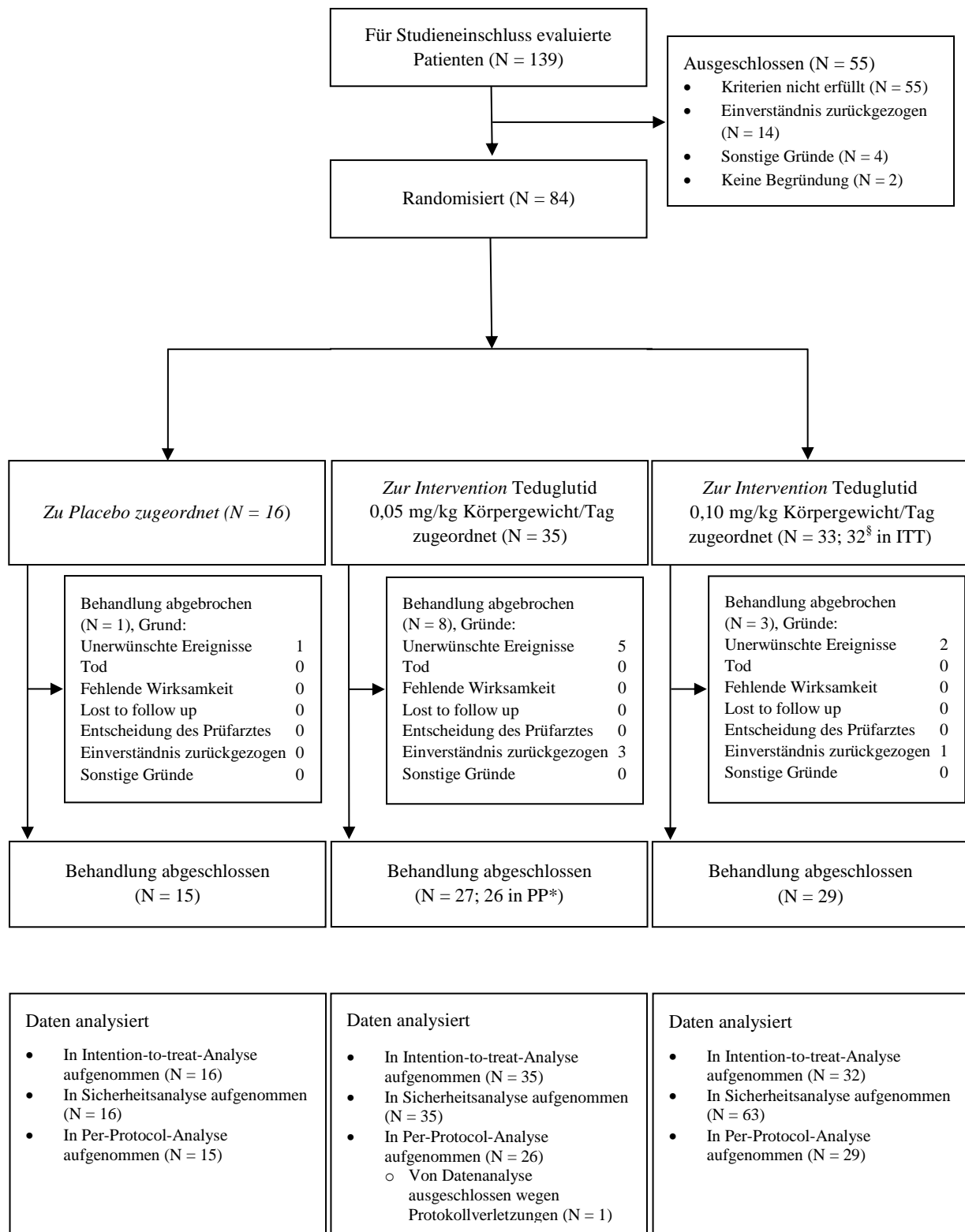


Abbildung 15: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT, CL0600-004



§: Ein Patient in der Teduglutid 0,10-mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe wurde randomisiert, erhielt aber keine Studienmedikation.

*: Ein Patient in der Teduglutid 0,05-mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe beendet die Studie, wurde aber aus der Per-Protocol-Analyse wegen fehlender Adhärenz zur Studienmedikation ausgeschlossen.

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. Quellspezifische 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 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CL0600-020 (STEPS)

Studie: CL0600-020 (STEPS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
NPS Pharmaceuticals, Inc. Studienbericht 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" (5)	A
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, Analysis of the SBS-QoL™ (CL0600-020-SBS-QoL™ (36))	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene (Quelle A):

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 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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, die Erzeugung der Zuteilungssequenz mittels computergenerierter Zufalls-codes ist beschrieben und geeignet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte durch eine zentrale, unabhängige Einheit (IVRS oder IWRS).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren bzgl. der Behandlung verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben 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 unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als qualitativ hochwertige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie durchgeführt. Die Studie wurde in 27 Studienzentren in 10 Ländern weltweit durchgeführt, von denen jedes zwischen 1 und 12 Patienten screente und 0 und 11 Patienten randomisierte, so dass nicht ein Zentrum die Ergebnisse dominiert. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder) (primärer Endpunkt, Quelle A)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und in der Placebo-Gruppe jeweils 43 Patienten (jeweils 100 %) umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal fünf der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte (oder das Vorhandensein von mindestens neun Tagen) erlaubt, ansonsten Klassifikation als „fehlend“. Dazu gab es zwei Ausnahmen, die vor Schließen der Datenbank identifiziert wurden:
 - Ausgangswert-Intervall fehlt: Zurückfiltern des Ausgangswert-Intervalls innerhalb des Stabilisierungszeitraums über 14 Tage hinaus, bis neun Datenpunkte vorlagen
 - Ausschluss von PE-Anpassungen bei unerwünschten Ereignissen: Verwendung des letzten Intervalls, das nicht von den unerwünschten Ereignissen betroffen war
- Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Ermittlung des Effekts fehlender Daten.
- Patienten mit fehlenden Werten in Woche 24 wurden nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder gewertet.

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen (Quelle A)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der Gruppe derjenigen Patienten aus der ITT-Population durchgeführt, die die Behandlung abgeschlossen hatten, und umfasste damit sowohl in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe jeweils 39 (90,7%) Patienten.
- Der Einfluss der bei dieser Analyse nicht berücksichtigten Studienabbrecher auf das Ergebnis wird als sehr gering eingestuft, da die Anzahl der nicht berücksichtigten Studienabbrecher in beiden Studienarmen gleich groß war (N = 4, 9,3%), und Studienabbrecher nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder zu werten waren (s.u.).
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal fünf der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte (oder das Vorhandensein von mindestens neun Tagen) erlaubt, ansonsten Klassifikation als „fehlend“. Dazu gab es zwei Ausnahmen, die vor Schließen der Datenbank identifiziert wurden:
 - Ausgangswert-Intervall fehlt: Zurückfiltern des Ausgangswert-Intervalls innerhalb des Stabilisierungszeitraums über 14 Tage hinaus, bis neun Datenpunkte vorlagen
 - Ausschluss von PE-Anpassungen bei unerwünschten Ereignissen: Verwendung des letzten Intervalls, das nicht von den unerwünschten Ereignissen betroffen war
- Patienten mit fehlenden Werten in Woche 24 wurden nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder gewertet.

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

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

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und in der Placebo-Gruppe jeweils 43 (100%) Patienten umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal fünf der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte (oder das Vorhandensein von mindestens neun Tagen) erlaubt, ansonsten Klassifikation als „fehlend“. Dazu gab es zwei Ausnahmen, die vor Schließen der Datenbank identifiziert wurden:
 - Ausgangswert-Intervall fehlt: Zurückfiltern des Ausgangswert-Intervalls innerhalb des Stabilisierungszeitraums über 14 Tage hinaus, bis neun Datenpunkte vorlagen
 - Ausschluss von PE-Anpassungen bei unerwünschten Ereignissen: Verwendung des letzten Intervalls, das nicht von den unerwünschten Ereignissen betroffen war
- Patienten mit fehlenden Werten in Woche 24 wurden nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder gewertet.

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 nein**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kategorisierte Response (Quelle A)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und in der Placebo-Gruppe jeweils 43 (100%) Patienten umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal fünf der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte (oder das Vorhandensein von mindestens neun Tagen) erlaubt, ansonsten Klassifikation als „fehlend“. Dazu gab es zwei Ausnahmen, die vor Schließen der Datenbank identifiziert wurden:
 - Ausgangswert-Intervall fehlt: Zurückfiltern des Ausgangswert-Intervalls innerhalb des Stabilisierungszeitraums über 14 Tage hinaus, bis neun Datenpunkte vorlagen
 - Ausschluss von PE-Anpassungen bei unerwünschten Ereignissen: Verwendung des letzten Intervalls, das nicht von den unerwünschten Ereignissen betroffen war
- Patienten mit fehlenden Werten in Woche 24 wurden nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder gewertet.

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 nein**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung (Quelle A)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 40 Patienten und in der Placebo-Gruppe 43 Patienten (100%) umfasste. Damit wurden insgesamt 83 von 86 Patienten (96,5%) der ITT-Population berücksichtigt. Die Abweichung von < 5% von der ITT-Population wird als adäquat angesehen.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal fünf der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte (oder das Vorhandensein von mindestens neun Tagen) erlaubt, ansonsten Klassifikation als „fehlend“. Dazu gab es zwei Ausnahmen, die vor Schließen der Datenbank identifiziert wurden:
 - Ausgangswert-Intervall fehlt: Zurückfiltern des Ausgangswert-Intervalls innerhalb des Stabilisierungszeitraums über 14 Tage hinaus, bis neun Datenpunkte vorlagen
 - Ausschluss von PE-Anpassungen bei unerwünschten Ereignissen: Verwendung des letzten Intervalls, das nicht von den unerwünschten Ereignissen betroffen war

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 nein**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung (Quelle A)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 40 Patienten und in der Placebo-Gruppe 43 Patienten (100%) umfasste. Damit wurden insgesamt 83 von 86 Patienten (96,5%) der ITT-Population berücksichtigt. Die Abweichung von < 5% von der ITT-Population wird als adäquat angesehen.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt. Dabei war das Fehlen von maximal fünf der in 14-tägigen Intervallen erhobenen Werte (oder das Vorhandensein von mindestens neun Tagen) erlaubt, ansonsten Klassifikation als „fehlend“. Dazu gab es zwei Ausnahmen, die vor Schließen der Datenbank identifiziert wurden:
 - Ausgangswert-Intervall fehlt: Zurückfiltern des Ausgangswert-Intervalls innerhalb des Stabilisierungszeitraums über 14 Tage hinaus, bis neun Datenpunkte vorlagen
 - Ausschluss von PE-Anpassungen bei unerwünschten Ereignissen: Verwendung des letzten Intervalls, das nicht von den unerwünschten Ereignissen betroffen war

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 nein**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung

des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SBS-QoL nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (Lebensqualität) (Quelle B)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die primäre Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe und in der Placebo-Gruppe jeweils 43 Patienten (jeweils 100%) umfasste.
- Für Analysen in der ITT-Population wurde für einen fehlenden SBS-QoL-Wert für Woche 24 der letzte, nach Bestimmung des Ausgangswertes gemessene Wert verwendet (LOCF). Ein fehlender SBS-QoL-Ausgangswert wurde durch den letztverfügbaren Wert aus der Vorbehandlungsphase ersetzt.

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 nein**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Sicherheitsendpunkt) (Quelle A)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

In der Safety-Population waren alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten:

- 42 Patienten in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (Randomisierungsfehler bei einem Patienten)
- 43 Patienten in der Placebo-Gruppe
- Damit wurden insgesamt 85 von 86 Patienten (98,8%) der ITT-Population berücksichtigt. Die Abweichung von < 5% von der ITT-Population wird als adäquat angesehen.

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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie CL0600-004

Studie: CL0600-004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
NPS Pharmaceuticals, Inc. Studienbericht 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]" (7)	A

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 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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, die Erzeugung der Zuteilungssequenz mittels computergenerierter Zufallscodes ist beschrieben und geeignet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

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

Die Zuteilung erfolgte durch eine zentrale, unabhängige Einheit.

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:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren bzgl. der Behandlung verblindet.

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 unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als qualitativ hochwertige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie durchgeführt. Die Studie wurde in 32 Studienzentren in 9 Ländern weltweit durchgeführt, von denen jedes zwischen 1 und 12 Patienten screenete und zwischen 0 und 9 Patienten randomisierte, so dass nicht ein Zentrum die Ergebnisse dominiert. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kategorisierte Response (primärer Endpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 35 Patienten (100%), in der Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 32 Patienten und in der Placebo-Gruppe 16 Patienten (100%) umfasste. Ein Patient der ursprünglich 33 randomisierten Patienten in der Teduglutid 0,10-mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe wurde randomisiert, erhielt aber keine Studienmedikation.
- Damit wurden insgesamt 83 von 84 Patienten (98,8%) der ITT-Population berücksichtigt. Die Abweichung von < 5% von der ITT-Population wird als adäquat angesehen.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt.
- Patienten mit fehlenden Werten in Woche 24 wurden nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder gewertet.
- Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit zu zeigen. Waren bei Patienten weniger als neun Datenpunkte verfügbar, wurden fehlende Werte durch andere Werte aus demselben Monat ersetzt. War dies nicht möglich, wurde dieser Monat aus weiteren Analysen ausgeschlossen. Fehlten mehr als 30% der PE-Volumendaten, sollte eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden. Patienten, die früh ausschieden und damit Non-Responder waren, wurden in der Sensitivitätsanalyse belassen.

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 primären 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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patienten mit einer mindestens 20%igen Reduktion des wöchentlichen PE-Bedarfs in Wochen 20 und 24 (Responder)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 35 Patienten (100%), in der Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 32 Patienten und in der Placebo-Gruppe 16 Patienten (100%) umfasste. Ein Patient der ursprünglich 33 randomisierten Patienten in der Teduglutid 0,10-mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe wurde randomisiert, erhielt aber keine Studienmedikation.
- Damit wurden insgesamt 83 von 84 Patienten (98,8%) der ITT-Population berücksichtigt. Die Abweichung von < 5% von der ITT-Population wird als adäquat angesehen.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt.
- Patienten mit fehlenden Werten in Woche 24 wurden nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder gewertet.

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 nein**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige

Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Absolute Änderung des wöchentlichen PE-Bedarfs vom Ausgangswert zur letzten Visite zur Überprüfung der PE-Dosierung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 34 Patienten, in der Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 32 Patienten und in der Placebo-Gruppe 16 Patienten (100%) umfasste. Ein Patient der ursprünglich 33 randomisierten Patienten in der Teduglutid 0,10-mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe wurde randomisiert, erhielt aber keine Studienmedikation.
- Damit wurden insgesamt 82 von 84 Patienten (97,6%) der ITT-Population berücksichtigt. Die Abweichung von < 5% von der ITT-Population wird als adäquat angesehen.

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 nein**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patienten mit einer um mindestens einen Tag pro Woche verkürzten PE nach 24 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

- Die Analyse dieses Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt, die in der Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 35 Patienten, in der Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe 32 Patienten und in der Placebo-Gruppe 16 Patienten umfasste.
- Fehlende Daten wurden nicht durch Imputation ersetzt.
- Patienten mit fehlenden Werten in Woche 24 wurden nach Vorgabe des Statistischen Analyseplans als Non-Responder gewertet.

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 nein**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt

durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Sicherheitsendpunkt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

In der Safety-Population waren alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Sie entsprach der ITT-Population.

- 16 Patienten in die Placebo-Gruppe
- 35 Patienten in die Teduglutid-0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (Randomisierungsfehler bei einem Patienten)
- 32 Patienten in der Teduglutid-0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag-Gruppe (jeweils 100%)

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:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene lag eine Verblindung des Endpunkterhebers vor. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.