

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo:

Wirkstoff: Teduglutid

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2014

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	6
1. Einführung	8
2. Nutzenbewertung.....	9
2.1. Fragestellung	9
2.2. Zulassungsbegründende Studien	9
2.3. Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4. Studiencharakteristika	10
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	19
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	29
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	30
3.1. Design und Methodik der Studien.....	30
3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit.....	31
3.3. Sicherheit.....	33
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
5. Zusammenfassung der Bewertung	35
Referenzen.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie CL0600-020

Tabelle 2: Charakterisierung der Behandlung, CL0600-020

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) bei Baseline, CL0600-020

Tabelle 4 Kategorisierte Response-Scorewerte

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie CL0600-004

Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlung, CL0600-004

Tabelle 7 Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) bei Baseline, CL0600-004

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Endpunkte bei Studie CL0600-020

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Endpunkte bei Studie CL0600-004

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse

Tabelle 13: Ergebnisse zur Response

Tabelle 14: Ergebnisse zur kategorisierten Response

Tabelle 15: Ergebnisse zu UE – Studie CL0600-020

Tabelle 16: UE bei ≥ 3 Patienten in einer der Gruppen – Studie CL0600-020

Tabelle 17: Ergebnisse zu UE – Studie CL0600-004

Tabelle 18: UE bei ≥ 3 Patienten in einer der Gruppen – Studie CL0600-004

Tabelle 19: Studienergebnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Studienablauf CL0600-020

Abbildung 2 Studienablauf CL0600-004

Abkürzungsverzeichnis

EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	intravenös
KDS	Kurzdarmsyndrom
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimally Important Difference
N	Anzahl
pE	parenterale Ernährung
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF-36	Short Form 36
SBS-QoL	Short Bowel Syndrom Quality of Life Questionnaire
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Teduglutid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahin gehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und das Arzneimittel damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Teduglutid zieht der G-BA die Zulassung, die Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die pivotalen Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Teduglutid in seiner Sitzung am 25. November 2014 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 2. September 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Dezember 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Teduglutid (Handelsname Revestive®) ist ein Medikament zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms (KDS) nach intestinaler Adaptation. Beim KDS können Nährstoffe und Flüssigkeiten vom Darm nicht angemessen aufgenommen werden. Das Krankheitsbild des KDS ist heterogen. Wichtige klinische Zeichen eines KDS sind Diarrhoe, Steatorrhoe und Gewichtsverlust. Das KDS entsteht nach operativer Entfernung von Teilen des Dünndarms, etwa aufgrund von Durchblutungsstörungen, Entzündungen (z. B. Morbus Crohn), Verletzungen oder Krebserkrankungen. Nach der Resektion kommt es zu einer Phase der intestinalen Adaptation, d. h. der verbleibende Darm kann wesentliche Funktionen der entfernten Darmteile übernehmen. Wesentliche Einflussfaktoren der Adaptation sind z. B. die verbleibende Länge des Darms, die Funktionsfähigkeit des Restdarms oder das Vorhandensein der Ileozökalklappe. Patienten mit Kurzdarm sind auf spezielle Diäten angewiesen, die in manchen Fällen durch eine enterale oder parenterale Ernährung (pE) ergänzt werden müssen. Patienten mit KDS, die dauerhaft auf pE angewiesen sind, brauchen einen zentralvenösen Zugang. Ein solcher Zugang kann zu einer Reihe von Komplikationen führen (z. B. Bakteriämie, Septikämie, Thrombosen, Embolien) (EMA, 2012; Riemann, 2010).

Bei Teduglutid handelt es sich um ein GLP-2 Analogon, bei dem ein Alanin durch ein Glycin ersetzt wurde, was die Halbwertszeit von wenigen Minuten auf etwa zwei Stunden erhöht. Teduglutid erhöht die intestinale Absorption durch eine Verzögerung der Magenentleerung, Erhöhung des Blutflusses und Reduktion der Magensäure (EMA, 2012). Teduglutid ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit KDS. Die Zulassung durch die Europäische Kommission wurde am 30. August 2012 erteilt. Seit dem 1. September 2014 ist der Wirkstoff auf dem deutschen Markt verfügbar. Bislang gibt es in Deutschland keine für diese Indikationen zugelassenen Medikamente.

2. Nutzenbewertung

2.1. Fragestellung

Teduglutid ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen.

Die pivotalen Zulassungsstudien werden mit ihren Charakteristika und den relevanten Endpunkten dargestellt. Für die Studien und die Endpunkte wird jeweils das Verzerrungspotential bestimmt, die relevanten Ergebnisse dargestellt und einer Bewertung unterzogen.

2.2. Zulassungsbegründende Studien

- CL0600-020 ist eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die auf parenterale Ernährung angewiesen sind.
- CL0600-004 ist eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die auf parenterale Ernährung angewiesen sind.

2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid wurden folgende Unterlagen herangezogen:

- Herstellerdossier zu Teduglutid
- Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie CL0600-020
- Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie CL0600-004
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere European Medicines Agency 2012. CHMP assessment report. Teduglutide.

2.4. Studiencharakteristika

2.4.1. Studie CL0600-020

Bei der Studie CL0600-020 wurden erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die über einen Zeitraum von 12 Monaten auf parenterale Ernährung (pE) angewiesen waren, randomisiert zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, die Teduglutid (0,05 mg/kg/Tag) erhielt oder eine Kontrollgruppe, die ein Placebo erhielt.

Die Patienten wurden zunächst auf eine optimale (minimale tolerable) Dosierung der pE eingestellt. Das pE-Volumen musste über einen Zeitraum von vier bis acht Wochen stabil sein (siehe Einschlusskriterien Tabelle 1). Danach erfolgte die randomisierte Zuteilung auf die Studiengruppen. Die Studie lief über einen Zeitraum von 24 Wochen. In dieser Zeit erhielten die Patienten 1 x täglich Teduglutid (0,05 mg/kg/Tag) oder Placebo (Abbildung 1). Während der Behandlungsphase wurde das Volumen der pE/i.v. von den Patienten in einem elektronischen Tagebuch jeweils für die vergangenen 24 Stunden dokumentiert. Eine Anpassung des Volumens der pE erfolgte aufgrund im Studienprotokoll festgelegter Kriterien basierend auf dem 48-Stunden-Urinvolumen.

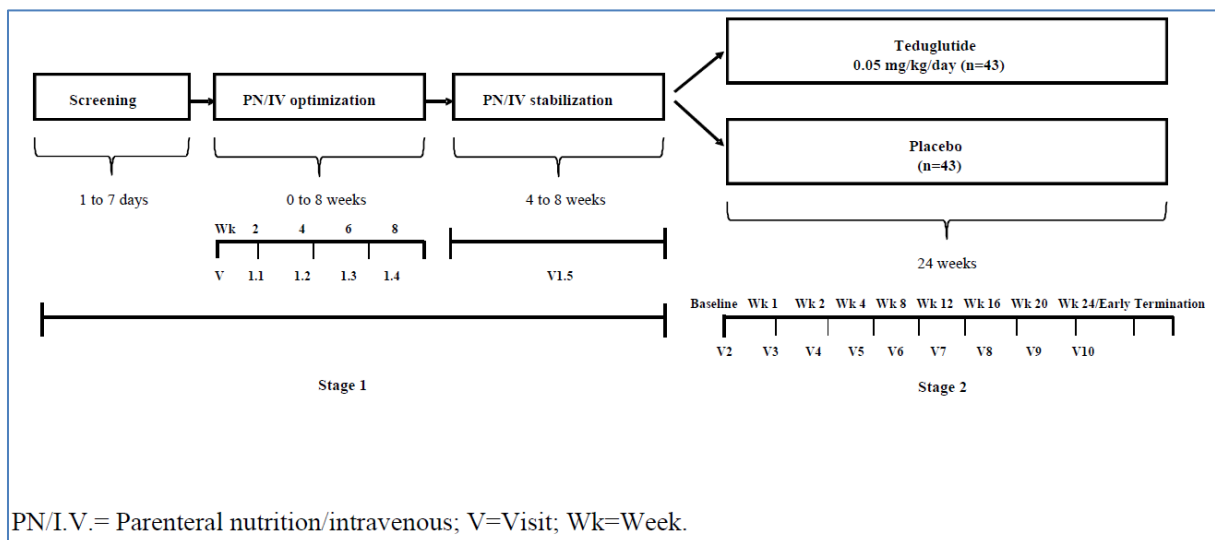


Abbildung 1: Studienablauf CL0600-020

Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit einer mindestens 20 %igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline (Response).

Sekundäre Endpunkte der Studie waren

- Absolute und prozentuale Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Reduktion des wöchentlichen pE-Bedarfs um mindestens 20 % oder mindestens 2 Liter in Wochen 20 und 24
- Anzahl der Patienten mit vollständig abgesetzter pE

- Dauer des Ansprechens (Anzahl aufeinanderfolgender Visiten mit mindestens 20 %iger Reduktion vor und bis einschließlich Woche 24)
- Kategorisierte Response, erfasst über einen Score aus Zeitpunkt und Umfang der Reduktion des pE-Volumens (Tabelle 4)

Die Lebensqualität der Patienten wurde erfasst mit einem krankheitsspezifischen Fragebogen (SBS-QoL) (Tabelle 1).

Die Auswertung für den primären Endpunkt erfolgte mit einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für das pE-Volumen zu Baseline (≤ 6 l/Woche oder > 6 l/Woche), mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie CL0600-020

Studie	CL0600-020
Design	Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie
Population	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>KDS aufgrund Resektion, z. B. aufgrund von Verletzung, vaskulärer Erkrankung, Krebs (krankheitsfrei seit mindestens 5 Jahren), Morbus Crohn (in Remission seit ≥ 12 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht ≤ 88 kg • BMI ≥ 15 • pE seit mindestens 12 Monaten mindestens 3 x pro Woche zur Aufrechterhaltung des Bedarfs an Kalorien und Elektrolyten • Stabile pE seit mindestens 4 Wochen bezogen auf Volumen der pE, 48-Stunden-Urinmenge, Natriumgehalt im Urin, adäquate Nierenfunktion, Hämatokritwerte, Einnahme motilitätsbeeinflussender Medikamente • Adäquate Leberfunktion <p><u>Wichtigste Ausschlusskriterien waren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krebserkrankung in den letzten 5 Jahren • Mehr als 4 Krankenhausaufenthalte wegen KDS oder pE (z. B. Kathetersepsis, schwere Elektrolytstörung) • Ungeplanter Krankenhausaufenthalt im Monat vor dem Screening • Alkohol oder Drogenmissbrauch (in letzten 12 Monaten) • Kein Absetzen bestimmter Medikamente während Wash-Out-Phase (z. B. systemische Kortikoide, Cyclosporin, Methotrexat, Tacrolimus, Sirolimus) • Vorliegen bestimmter Erkrankungen (z. B. Zöliakie, Sprue, aktive entzündliche Darmerkrankung, HIV) <p>ITT-Population: alle randomisierten Patienten Safety-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben Per-Protocol-Population: alle randomisierten Patienten, die die Studie ohne relevante Protokollverletzungen abgeschlossen haben</p>
Interventionen	Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag, subkutan, über 24 Wochen
Kontrolle	Placebo

Studie	CL0600-020
Studiendauer	24 Wochen (nach bis zu je 8 Wochen Optimierung und Stabilisierung der pE vor Randomisierung)
Ort und Zeitraum der Durchführung	27 Zentren (6 USA ,17 Europa, 4 Kanada) November 2008 bis Januar 2011
Primäre und sekundäre Endpunkte	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer mindestens 20 %igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen pE in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline (Response) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute und prozentuale Änderung im Volumen der pE im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des wöchentlichen pE-Bedarfs um mindestens 20 % oder mindestens 2 Liter in Wochen 20 und 24 • Anzahl der Patienten mit vollständig abgesetzter pE • Dauer des Ansprechens (Anzahl aufeinanderfolgender Visiten mit mindestens 20 %iger Reduktion vor und bis einschließlich Woche 24) • Kategorisierte Response, erfasst über einen Score aus Zeitpunkt und Umfang der Reduktion des pE-Volumens (Tabelle 4)
Geplante Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Land • Geschlecht • Alter (< 45, 45 - < 65, ≥ 65) • Kolon in Kontinuität (Ja/Nein) • Ileozökalklappe vorhanden (Ja/Nein) • Stoma vorhanden (Ja/Nein) • Ethnizität • Volumen der pE (≤ 6 Liter pro Woche / > 6 Liter pro Woche)

Die in der Zulassungsstudie verwendete Intervention bestand aus Teduglutid in der Dosierung von 0,05 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag oder einem Placebo. Teduglutid oder das Placebo wurden in Bauch oder Oberschenkel subkutan injiziert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Charakterisierung der Behandlung, CL0600-020

Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag, subkutane Injektion in Bauch oder Oberschenkel	Placebo, subkutane Injektion in Bauch oder Oberschenkel
<u>Begleitmedikation:</u> Alle Medikamente wurden dokumentiert. Neue Medikamente während der Stabilisierungs- oder Studienphase waren nur erlaubt, wenn sie medizinisch unbedingt notwendig waren.	

Die Studienpopulation ist in Tabelle 3 beschrieben. Es wurden 132 Patienten gescreent, 86 Patienten wurden randomisiert, 43 in die Interventionsgruppe mit Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag und 43 in die Kontrollgruppe.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) bei Baseline, CL0600-020

Merkmal	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Anzahl, N	43	43
Alter, in Jahren		
Mittelwert (SD)	51 (13)	50 (16)
Median	50	50
Geschlecht weiblich, n (%)	22 (51)	24 (56)
BMI, Mittelwert (SD)	22 (3)	22 (3)
pE-Volumen vor Studie, n (%)		
≤ 6 l/Woche	8 (19)	7 (16)
> 6 l/Woche	35 (81)	36 (84)
pE-Volumen, Liter/Woche		
Mittelwert (SD)	12,5 (7,8)	13,4 (7,4)
Median	10,5	12,3
Grund für Resektion ¹⁾ , n (%)		
Morbus Crohn	10 (24)	8 (19)
Vaskuläre Erkrankung	13 (31)	16 (37)
Verletzung	4 (10)	4 (9)
Volvulus	3 (7)	6 (14)
Karzinom	1 (2)	2 (5)
Sonstiges	11 (26)	7 (16)
Ileum (distal/terminal) vorhanden, n (%)		
Ja	10 (24)	14 (33)
Nein	32 (76)	29 (67)
Wenn ja: Ileozökalklappe vorhanden, n (%)		
Ja	3 (30)	10 (71)
Nein	7 (70)	4 (29)
Kolon in Kontinuität ¹⁾ , n (%)		
Nein	17 (41)	20 (47)
Ja	25 (59)	23 (53)
Verbleibend, in % (SD)	70 (27)	56 (21)
Verbleibende Länge Dünndarm ¹⁾ , cm		
Mittelwert (SD)	86 (65)	69 (64)
Median	70	48

¹⁾ Bezogen auf die Safety-Population: Interventionsgruppe N=42 (ein randomisierter Patient ausgeschieden vor erster Dosierung), Kontrollgruppe N=43

2.4.2. Studie CL0600-004

Bei der Studie CL0600-004 wurden erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die über einen Zeitraum von 12 Monaten auf parenterale Ernährung angewiesen waren, randomisiert zugeteilt auf zwei Interventionsgruppen mit zwei verschiedenen Dosierungen von Teduglutid (0,05 oder 0,10 mg/kg/Tag) bzw. eine Kontrollgruppe, die ein Placebo erhielt.

Die Patienten wurden zunächst auf eine optimale (minimale tolerable) Dosierung der pE eingestellt. Das pE-Volumen musste über einen Zeitraum von 4 bis 8 Wochen stabil sein. Danach erfolgte die randomisierte Zuteilung auf die Studiengruppen. Während der Behandlungsphase wurde das Volumen der pE/i.v. von den Patienten in einem elektronischen Tagebuch jeweils für die vergangenen 24 Stunden dokumentiert. Eine Anpassung des Volumens der pE erfolgte aufgrund im Studienprotokoll festgelegter Kriterien basierend auf dem 48-Stunden-Urinvolumen.

Die Studie lief über einen Zeitraum von 24 Wochen. In dieser Zeit erhielten die Patienten 1 x täglich Teduglutid (0,05 oder 0,10 mg/kg/Tag) oder Placebo. Danach begann ein Follow-Up von vier Wochen oder der optionale Einschluss der Patienten in die unkontrollierte Studie CL0600-005 (Abbildung 2).

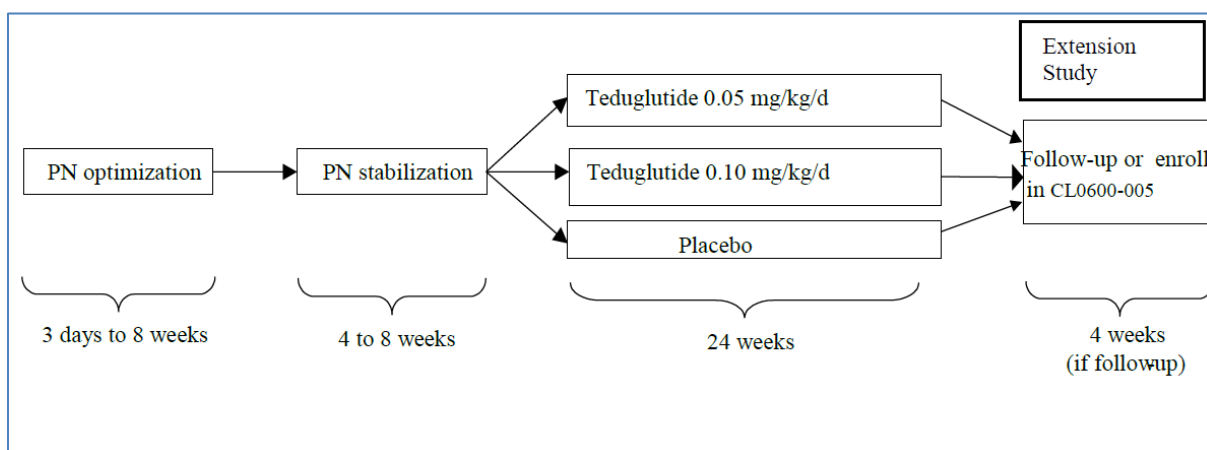


Abbildung 2: Studienablauf CL0600-004

Der ursprünglich geplante primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung der pE, definiert als mindestens 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen pE in den Wochen 20-24 im Vergleich zu Baseline. Während der Studie wurde ein neuer primärer Endpunkt definiert, der eine Kombination aus Zeitpunkt und Umfang der Reduktion der pE ist. Im Vergleich zur ursprünglich geplanten Definition des primären Endpunktes wird die Reduktion in vier Kategorien (< 20 %, 20-39 %, 40-99 %, 100 %) erfasst und zusätzlich der Zeitraum 16-20 Wochen nach Baseline berücksichtigt. Aus diesen Variablen wird ein Score gebildet, in dem frühere, dauerhaftere und größere Reduktion der pE zu höheren (entspricht: besseren) Werten führt (Tabelle 4).

Tabelle 4 Kategorisierte Response-Scorewerte

Reduktion Wochen 16-20	Reduktion Wochen 21-24			
	< 20 %	20-39 %	40-99 %	100 %
< 20 %	0	1	2	3
20-39 %	0	2	3	4
≥ 40 %	0	3	4	5

Sekundäre Endpunkte der Studie waren

- Anzahl und Prozent der Patienten mit einer mindestens 20 %igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen pE in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline,
- Anzahl und Prozent der Patienten mit einem mindestens um einen Tag reduzierten pE-Bedarf pro Woche im Vergleich zu Baseline,
- Absolute Reduktion des pE-Bedarfs (in Liter und Kilojoule) im Vergleich zu Baseline
- Die Veränderung der Plasma-Citrullin-Werte nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline.

Außerdem wurde die Lebensqualität erfasst mit dem SF-36 und dem Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Die Auswertung für den primären Endpunkt erfolgte mit einer Kovarianz-Rangsummenanalyse mit Strata für den für die Stratifizierung der Randomisierung verwendeten pE-Ausgangswert und der Behandlungsgruppe und mit wöchentlichem pE-Ausgangswert als Kovariate. Es wurde eine Step-Down-Prozedur benutzt, um für multiple Tests zu adjustieren. Zuerst sollte die höhere Dosierung versus Placebo getestet werden. Sollte sich hier kein signifikanter Effekt zugunsten der Intervention ergeben, war keine weitere Auswertung für die niedrigere Dosierung vorgesehen.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie CL0600-004

Studie	CL0600-004
Design	Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie
Population	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • KDS aufgrund Resektion, z. B aufgrund von Verletzung, vaskulärer Erkrankung, Krebs (krankheitsfrei seit mindestens 5 Jahren), Morbus Crohn (in Remission seit ≥ 12 Wochen) • Körpergewicht ≤ 90 kg • BMI 18-27 • pE seit mindestens 12 Monaten mindestens 3 x pro Woche zur Aufrechterhaltung des Bedarfs an Kalorien und Elektrolyten • Stabile pE seit mindestens 4 Wochen bezogen auf Volumen der pE, 48-Stunden-Urinmenge, Natriumgehalt im Urin, adäquate Nierenfunktion, Hämatokritwerte, Einnahme motilitätsbeeinflussender Medikamente • Adäquate Leberfunktion

Studie	CL0600-004
	<p><u>Wichtigste Ausschlusskriterien waren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krebserkrankung in den letzten 5 Jahren • Alkohol oder Drogenmissbrauch (in letzten 12 Monaten) • Kein Absetzen bestimmter Medikamente während Wash-Out-Phase (z. B. systemische Kortikoide, Cyclosporin, Methotrexat, Tacrolimus, Sirolimus) • Vorliegen bestimmter Erkrankungen (z. B. Zöliakie, Sprue, aktive entzündliche Darmerkrankung, HIV) <p>ITT-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>Per-Protocol-Population: alle randomisierten Patienten, die die nach Protokoll geplante Medikation erhalten haben und für die Daten zu Woche 20 und zu einem späteren Zeitpunkt (i.d.R. Woche 24) vorliegen</p>
Interventionen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag, subkutan, über 24 Wochen 2. Teduglutid 0,1 mg/kg/Tag, subkutan, über 24 Wochen
Kontrolle	Placebo
Studiendauer	24 Wochen (nach bis zu je 8 Wochen Optimierung und Stabilisierung der pE vor Randomisierung)
Ort und Zeitraum der Durchführung	32 Zentren (15 USA ,13 Europa, 4 Kanada) Mai 2004 bis Juli 2007
Primäre und sekundäre Endpunkte	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategorisierte Response, erfasst über einen Score aus Zeitpunkt und Umfang der Reduktion des pE-Volumens (Tabelle 4) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Prozent der Patienten mit einer mindestens 20 %igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen pE in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline, • Anzahl und Prozent der Patienten mit einem mindestens um einen Tag reduzierten pE-Bedarf pro Woche im Vergleich zu Baseline, • Absolute Reduktion des pE-Bedarfs (in Liter und Kilojoule) im Vergleich zu Baseline, • Die Veränderung der Plasma-Citrullin-Werte nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline.
Geplante Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen der pE: nur i.v. Flüssigkeit und Elektrolyte: 3-7 x pro Woche; pE: 3-5 x pro Woche; pE: 6-7 x pro Woche • Kolon in Kontinuität (Ja/Nein) • Ileozökalklappe (Ja/Nein) • Kolon in % (in Quartilen)

In Tabelle 6 wird die in der Zulassungsstudie verwendete Intervention (nur die zugelassene Dosierung) sowie die erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation genauer beschrieben.

Tabelle 6: Charakterisierung der Behandlung, CL0600-004

Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag, subkutane Injektion in Bauch oder Oberschenkel	Placebo, subkutane Injektion in Bauch oder Oberschenkel
<p><u>Begleitmedikation:</u> Erlaubt waren alle Medikamente, die bei der Behandlung des KDS üblicherweise eingesetzt werden, sofern die Dosierung in den vier Wochen vor Baseline stabil war. Dazu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motilitätsbeeinflussende Medikamente • H2-Antagonisten • Anti-Diarrhoe-Medikamente • Protonenpumpeninhibitoren • Diuretika <p><u>Unerlaubte Medikation:</u> Neue Medikamente während der Stabilisierungs- oder Studienphase, es sei denn sie waren medizinisch unbedingt notwendig.</p>	

Die Studienpopulation ist in Tabelle 7 beschrieben. Es wurden 139 Patienten gescreent, 84 Patienten randomisiert, davon 35 in die Interventionsgruppe mit Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag und 16 in die Kontrollgruppe (und 33 in die nicht dargestellte Interventionsgruppe mit Teduglutid 0,1 mg/kg/Tag).

Tabelle 7 Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) bei Baseline, CL0600-004

Merkmal	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Anzahl, N	35	16
Alter, in Jahren		
Mittelwert (SD)	47 (14)	49 (15)
Median	51	54
Geschlecht weiblich, n (%)	18 (51)	9 (56)
BMI, Mittelwert (SD)	21 (3)	22 (3)
Je geraucht, n (%)		
Ja,	19 (54)	8 (50)
davon aktuell	11 (58)	5 (63)
Nein	16 (46)	8 (50)
Alkoholkonsum, n (%)		
Ja	20 (57)	10 (63)
Nein	15 (43)	6 (37)

Merkmal	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
pE-Bedarf vor Studie ¹⁾ , n (%)		
Level 1	8 (23)	4 (25)
Level 2	19 (54)	8 (50)
Level 3	8 (23)	4 (25)
pE-Volumen, Liter/Woche		
Mittelwert (SD)	10,7 (6,1)	9,6 (4,5)
Median	9,0	9,7
Grund für Resektion, n (%)		
Morbus Crohn	10 (28)	7 (44)
Vaskuläre Erkrankung	14 (40)	3 (19)
Verletzung	3 (9)	1 (6)
Volvulus	5 (14)	2 (12)
Sonstiges	3 (9)	3 (19)
Ileum (distal/terminal) vorhanden, n (%)		
Ja	6 (17)	3 (19)
Nein	28 (80)	13 (81)
Wenn ja: Ileozökalklappe vorhanden, n (%)		
Ja	5 (83)	1 (33)
Nein	1 (17)	2 (67)
Kolon in Kontinuität ¹⁾ , n (%)		
Nein	9 (26)	5 (31)
Ja	26 (74)	11 (69)
-> 25-50 % verbleibend	7 (27)	4 (36)
-> 50-75 % verbleibend	9 (35)	4 (36)
-> 75-100 % verbleibend	10 (38)	3 (27)
Verbleibende Länge Dünndarm, cm		
Mittelwert (SD)	58 (44)	77 (53)
Median	50	60
Unbekannt, n (%)	4 (11)	1 (6)

¹⁾ Level 1: IV fluids 3-7 x weekly ; Level 2: PN 3-5 x weekly; Level 3: PN 6-7 x weekly

2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte

In Rahmen der Nutzenbewertung wurden folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Anteil der Patienten mit einer mindestens 20 %igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline (Response, primärer Endpunkt aus CL0600-020)
- Kategorisierte Response, erfasst über einen Score aus Zeitpunkt und Umfang der Reduktion des pE-Volumens (primärer Endpunkt aus CL0600-004)
- Anzahl der Patienten mit vollständig abgesetzter pE
- Lebensqualität
- Sicherheit

Grundlage der Auswahl der Endpunkte war das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

2.5.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei den Studien CL0600-020 und CL0600-004 handelt es sich um randomisiert-kontrollierte Studien mit computergestützter Erzeugung der Randomisierung und Gruppenzuteilung. Patienten und Behandler waren verblindet. Es kann zu einer teilweisen Entblindung gekommen sein, aufgrund einer Nebenwirkung der Studienmedikation (Schwellung im Bauchbereich). Dies kann einen Einfluss auf die patientenberichteten Endpunkte, insbesondere die Lebensqualität, haben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. In Studie CL0600-004 wurde der primäre Endpunkt während der Studie geändert. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Endpunkte bei Studie CL0600-020

Endpunkt	Verblindung	ITT adäquat	Keine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
Response	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering
Absetzen der pE	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering
Lebensqualität	Nein ¹⁾	Ja	Ja	Ja	Hoch
Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering

¹⁾ Teilweise Entblindung der Patienten möglich durch Nebenwirkung der Medikation.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Endpunkte bei Studie CL0600-004

Endpunkt	Verblindung	ITT adäquat	Keine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
Kategorisierte Response	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Ja	Hoch
Absetzen der pE	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering
Lebensqualität	Nein ²⁾	Ja	Ja	Ja	Hoch
Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja	Gering

¹⁾ Primärer Endpunkt im fortgeschrittenen Stadium der Studie neu definiert

²⁾ Teilweise Entblindung der Patienten möglich durch Nebenwirkung der Medikation.

2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut Verfahrensordnung gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Abs. 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Die Beschreibung und Einschätzung der Endpunkte findet sich in den folgenden Tabellen.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Response
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Anteil der Patienten mit einer mindestens 20 %igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass jede Reduktion des pE-Bedarfs als patientenrelevant anzusehen ist.
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Die Volumenreduktion der pE ist ein Surrogatparameter. Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz und der Validität des Surrogatendpunktes kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes/ MID	Für die Definition des Ansprechens wird ein Schwellenwert von 20 % benutzt. Es ist unklar, ob dieser Schwellenwert tatsächlich im Sinne einer MID zu interpretieren ist.
Endpunkt	Kategorisierte Response
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Der Endpunkt kombiniert eine Volumenreduktion der pE (mit den Kategorien < 20 %, 20-39 %, 40-99 %, 100 %) in den Wochen 21-24 im Vergleich zu Baseline und den Zeitpunkt des Ansprechens und bildet daraus einen Scorewert, bei dem früheres und/oder größeres Ansprechen zu höheren Werten führt (siehe Tabelle 4). <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass die Patientenrelevanz des Endpunktes unklar ist.

Morbidität	
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Der Einschätzung des pU wird zugestimmt.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	Es gibt keine Angaben zu einer MID.
Endpunkt	Absetzen der pE
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Anzahl der Patienten, bei denen die pE vollständig abgesetzt werden konnte. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass jede Reduktion des pE Bedarfs als patientenrelevant anzusehen ist.
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Eine dauerhafte pE kann durch Komplikationen insbesondere aufgrund des zentralvenösen Zugangs mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein. Ein völliges Absetzen der pE (und damit der Notwendigkeit eines zentralvenösen Zugangs) wird daher als patientenrelevant angesehen.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	---

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunkt / Messinstrument	Lebensqualität
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erfasst mit folgenden Messinstrumenten: <ul style="list-style-type: none"> • SBS-QoL (krankheitsspezifische Lebensqualität bei SBS) in Studie CL0600-020 • IBDQ (krankheitsspezifische Lebensqualität bei entzündlichen Darmerkrankungen, erfasst mit 32 Items auf vier Domänen: Darmsymptome, systemische Symptome, emotionale Funktion, soziale Funktion) in Studie CL0600-004 • SF-36 (allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mit 36 Items auf acht Domänen: Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden; die acht Domänen können zu den zwei Summenscores <i>körperliche Gesundheit</i> und <i>mentale Gesundheit</i> zusammengefasst werden) in Studie CL0600-004 <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Keine Angaben
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Ver-

Endpunkt / Messinstrument	Lebensqualität
	<p>längerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität wurde mit validierten Messinstrumenten erfasst. Der in Studie CL0600-004 eingesetzte IBDQ ist ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen. Die Übertragbarkeit auf die in der Studie untersuchte Population ist unklar.</p> <p>Der pU hat in Studie CL0600-020 den eigens für KDS-Patienten entwickelten SBS-QoL eingesetzt. Für den SBS-QoL liegen Unterlagen zur Validierung vor.</p>
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	<p>Die minimale klinisch relevante Veränderung auf dem SBS-QoL liegt bei $\geq 18,4$ Punkten. Der pU legt Unterlagen zur Herleitung der MID vor.</p> <p>Die minimale klinisch relevante Veränderung auf den acht Domänen und den beiden Summenskalen des SF-36 liegt bei ≥ 3 Punkten. Es liegen Unterlagen zur Herleitung der MID vor.</p> <p>Für den IBDQ sind keine minimalen klinisch relevanten Schwellenwerte angegeben.</p>

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse

Endpunkt / Messinstrument	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren definiert als jedes ungünstige oder unerwartete medizinische Zeichen (einschließlich Laborwerten) ohne notwendigerweise einen kausalen Bezug zur Behandlung aufweisen zu müssen.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde wie folgt kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: vorübergehend, benötigt keine besondere Therapie, beeinträchtigt nicht die täglichen Aktivitäten • Moderat: durch einfache Therapien kontrollierbar, beeinträchtigt die täglichen Aktivitäten • Schwer: benötigt starke therapeutische Interventionen, verhindert tägliche Aktivitäten <p>Der Bezug zur Studienmedikation wurde wie folgt beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Bezug: falls ein Bezug zwischen Studienmedikation und UE ausgeschlossen werden konnte • Bezug: falls ein Bezug zwischen Studienmedikation und UE zumindest möglich sein könnte <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als UE mit einer der folgenden Konsequenzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Unmittelbar lebensbedrohlich nach Einschätzung des ärztlichen Personals • Andauernde oder bedeutende Unfähigkeit oder substantielle Unterbrechung in der Fähigkeit alltägliche Funktionen auszuüben

Endpunkt / Messinstrument	Unerwünschte Ereignisse
	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung • Kongenitale Anomalien / Geburtsdefekte • Medizinische Ereignisse, die nach Einschätzung des ärztlichen Personals, die Patienten gefährden oder eine medizinische Intervention erfordern, um andere SUE zu verhindern <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO.
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz	Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID	---

2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen die primären Endpunkte der Studien CL0600-020 und CL0600-004, das völlige Absetzen der pE, die Lebensqualität sowie die Sicherheit ein. Die Ergebnisse zum Nutzen basieren auf der ITT-Population und hinsichtlich der Sicherheitsaspekte auf der Safety-Population.

2.6.1. Responder

Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als 20 %ige Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung. In der Interventionsgruppe waren 63 % der Patienten Responder, in der Kontrollgruppe 30 % ($p=0,002$, Tabelle 13). (mittlere Volumenreduktion Interventionsgruppe 32 % oder 4,4 l/Woche vs. Kontrollgruppe 21 % oder 2,3 l/Woche, $p<0,05$).

Tabelle 13: Ergebnisse zur Response

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Non-Responder, n (%)	16 (37,2)	30 (69,8)
Responder, n (%)	27 (62,8)	13 (30,2)
p-Wert ¹⁾	0,002	

¹⁾ Cochran-Mantel Haenszel-Test, adjustiert für das Stratifizierungsmerkmal (pE-Volumen \leq / $>$ 6 Liter/Woche).

Der höhere Anteil von Respondern in der Interventionsgruppe bestätigt sich in den Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Ethnizität, Land, Kolon-in-Kontinuität, Stoma. Bei Patienten ohne Ileozökaklappe war ebenfalls ein höherer Anteil von Respondern in der Interventionsgruppe, aber bei Patienten mit Ileozökaklappe war ein höherer Anteil von Respondern in der Placebogruppe (50 vs. 0 %), allerdings gab es in der Interventionsgruppe nur 3 Patienten mit Ileozökaklappe. Auch bei Patienten mit einem wöchentlichen pE-Volumen von ≤ 6 Litern gab es mehr Responder in der Kontroll- als in der Interventionsgruppe (43 vs. 25 %). Auch bezüglich dieser Variable war die Fallzahl in der Interventionsgruppe mit 8 Patienten niedrig (siehe Tabelle 3).

2.6.2. Kategorisierte Response

Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 war die kategorisierte Response, ein Score in dem frühere, dauerhaftere und größere Reduktion der pE zu höheren (entspricht: besseren) Werten führt (Tabelle 4). Die Ergebnisse zur kategorisierten Response sind in Tabelle 14 dargestellt.

Das Studienprotokoll sah eine hierarchische Testprozedur vor. Zunächst sollte die höhere Dosierung (0,10 mg/kg/Tag) gegen Placebo getestet werden und sofern dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war, waren keine weiteren Tests vorgesehen. Der Unterschied zwischen Teduglutid 0,10 mg/kg/Tag vs. Placebo war nicht signifikant ($p=0,161$). Der signifikante Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit 0,05 mg/kg/Tag und der Kontrollgruppe ist somit lediglich explorativ.

Tabelle 14: Ergebnisse zur kategorisierten Response

Score	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)
0	19 (54,3)	15 (93,8)
1	6 (17,1)	0
2	6 (17,1)	1 (6,3)
3	0	0
4	2 (5,7)	0
5	2 (5,7)	0
p-Wert ¹⁾	0,007	

¹⁾ Kovarianz-Rangsummenanalyse.

2.6.3. Absetzen der pE

Ein komplettes Absetzen der pE konnte in Studie CL0600-020 weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe erreicht werden.

In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE völlig absetzen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

2.6.4. Lebensqualität

In Studie CL0600-020 wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität mit dem SBS-QoL erfasst. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

In Studie CL0600-004 wurde die generische Lebensqualität mit dem SF-36 erfasst. Es gab nach 24 Wochen weder auf einer der Subskalen noch auf einer der beiden Summenskalen einen signifikanten Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.

Der IBDQ wurde als krankheitsspezifisches Messinstrument in der Studie CL0600-004 eingesetzt. Es zeigte sich nach 24 Wochen auf keiner der vier Domänen des IBDQ ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

2.6.5. Nebenwirkungen

Zur Evaluation der Nebenwirkungen wurde die Safety-Population verwendet (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). Im Rahmen der Studien CL0600-020 und CL0600-004 erhielten 109 Patienten Teduglutid (darunter 32 Patienten in der Dosierung 0,10 mg/kg/Tag) für 46,5 Personenjahre. Die mediane Zeit mit Einnahme von Teduglutid oder Placebo waren 24 Wochen (Mittelwerte: Teduglutid 22 ± 6 Wochen; Placebo 23 ± 4 Wochen).

In Studie CL0600-020 wurden in der Interventionsgruppe von 83 % der Patienten UE berichtet, in der Kontrollgruppe von 79 %. Mindestens ein SUE wurde von 36 % der Patienten in der Interventions- und von 28 % in der Kontrollgruppe berichtet. In der Interventionsgruppe brachen zwei Patienten (5 %) die Behandlung aufgrund eines UE ab, in der Kontrollgruppe drei Patienten (7 %). Es gab keine Todesfälle während der Studie (Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse zu UE – Studie CL0600-020

Zusammenfassung der UE, Safety-Population N=85	Interventionsgruppe (N=42) n (%)	Kontrollgruppe (N=43) n (%)
Mindestens ein UE	35 (83,3)	34 (79,1)
Mindestens ein UE assoziiert mit der Studienmedikation	23 (54,8)	19 (44,2)
Mindestens ein SUE	15 (35,7)	12 (27,9)
Mindestens ein SUE assoziiert mit der Studienmedikation	2 (4,8)	0 (0,0)
Mindestens ein zum Abbruch der Behandlung führendes UE	2 (4,8)	3 (7,0)
Zum Tod führendes UE	0 (0,0)	0 (0,0)

Die häufigsten UE nach Systemorganklasse sind in Tabelle 16 dargestellt. UE mit größerer (> 5%) Häufigkeit in der Interventionsgruppe waren abdominale Schmerzen, Übelkeit, Stomakomplikationen, abdominale Distension, periphere Ödeme, Dyspnoe und Nasopharyngitis.

Tabelle 16: UE bei ≥ 3 Patienten in einer der Gruppen – Studie CL0600-020

Systemorganklasse	Interventionsgruppe (N=42) n (%)	Kontrollgruppe (N=43) n (%)
Kardial	2 (4,8)	3 (7,0)
Augen	0	4 (9,3)
Gastrointestinal	27 (64,3)	21 (48,8)
Abdominale Schmerzen	13 (31,0)	10 (23,3)
Übelkeit	12 (28,6)	8 (18,6)
Abdominale Distension	9 (21,4)	1 (2,3)
Flatulenz	5 (11,9)	3 (7,0)
Übergeben	5 (11,9)	4 (9,3)
Diarrhoe	3 (7,1)	5 (11,6)
Allgemein	17 (40,5)	15 (34,9)
Periphere Ödeme	7 (16,7)	2 (4,7)
Fatigue	4 (9,5)	3 (7,0)
Fieber	4 (9,5)	4 (9,3)
Infektionen	21 (50,0)	21 (48,8)
Infektion zentralvenöser Zugang	7 (16,7)	7 (16,3)
Urintrakt	6 (14,3)	4 (9,3)
Katheter bezogen	5 (11,9)	1 (2,3)
Nasopharyngitis	3 (7,1)	0
Bakteriämie	0	3 (7,0)
Verletzungen, Vergiftungen, Komplikationen	14 (33,3)	10 (23,3)
Stoma-Komplikationen	10 (23,8)	3 (7,0)
Untersuchungen	7 (16,7)	10 (23,3)
Gewichtszunahme	3 (7,1)	3 (7,0)
Gewichtsabnahme	1 (2,4)	6 (14,0)
Metabolismus, Ernährung	6 (14,3)	11 (25,6)
Dehydration	2 (4,8)	3 (7,0)
Bewegungsapparat, Bindegewebe	6 (14,3)	10 (23,3)
Muskelspasmen	1 (2,4)	4 (9,3)
Nervensystem	4 (9,5)	8 (18,6)
Kopfschmerz	2 (4,8)	7 (16,3)
Psychiatrisch	3 (7,1)	1 (2,3)
Respiratorisch, thorakal, mediastinal	6 (14,3)	5 (11,6)

Systemorganklasse	Interventionsgruppe (N=42) n (%)	Kontrollgruppe (N=43) n (%)
Dyspnoe	3 (7,1)	0
Haut, subkutanes Gewebe	3 (7,1)	4 (9,3)
Vaskulär	8 (19,0)	4 (9,3)

In Studie CL0600-004 wurden in der Interventionsgruppe von 94 % der Patienten UE berichtet, in der Kontrollgruppe ebenfalls von 94 %. Mindestens ein SUE wurde von 37 % der Patienten in der Interventions- und von 31 % in der Kontrollgruppe berichtet. In der Interventionsgruppe brachen sechs Patienten (17 %) die Behandlung aufgrund eines UE ab, in der Kontrollgruppe ein Patient (6 %). Es gab keine Todesfälle während der Studie (Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse zu UE – Studie CL0600-004

Zusammenfassung der UE, Safety-Population N=41	Interventionsgruppe (N=35) n (%)	Kontrollgruppe (N=16) n (%)
Mindestens ein UE	33 (94,3)	15 (93,8)
Mindestens ein UE assoziiert mit der Studienmedikation	15 (42,9)	2 (12,5)
Mindestens ein SUE	13 (37,1)	5 (31,3)
Mindestens ein SUE assoziiert mit der Studienmedikation	6 (17,1)	0 (0,0)
Mindestens ein zum Abbruch der Behandlung führendes UE	6 (17,1)	1 (6,3)
Zum Tod führendes UE	0 (0,0)	0 (0,0)

Die häufigsten UE sind in der folgenden Tabelle dargestellt. UE mit größerer (> 5 %) Häufigkeit in der Interventionsgruppe waren abdominale Schmerzen, abdominale Distension, Asthenie, Infektionen im Katheterbereich, Kopfschmerzen und Husten.

Tabelle 18: UE bei ≥ 3 Patienten in einer der Gruppen – Studie CL0600-004

Systemorganklasse	Interventionsgruppe (N=35) n (%)	Kontrollgruppe (N=16) n (%)
Gastrointestinal	21 (60,0)	5 (31,3)
Abdominale Schmerzen	7 (20,0)	2 (12,5)
Übelkeit	5 (14,3)	4 (25,0)
Abdominale Distension	6 (17,1)	0
Übergeben	4 (11,4)	2 (12,5)
Allgemein	13 (37,1)	7 (43,8)

Systemorganklasse	Interventionsgruppe (N=35) n (%)	Kontrollgruppe (N=16) n (%)
Asthenie	3 (8,6)	0
Katheter bezogen	1 (2,9)	3 (18,8)
Fatigue	1 (2,9)	2 (12,5)
Fieber	3 (8,6)	1 (6,3)
Infektionen	23 (65,7)	10 (62,5)
Katheterbereich	3 (8,6)	0
Harntrakt	3 (8,6)	3 (18,8)
Kathetersepsis	4 (11,4)	2 (12,5)
Nasopharyngitis	6 (17,1)	2 (12,5)
Influenza	3 (8,6)	1 (6,3)
Verletzungen, Vergiftungen, Komplikationen	6 (17,1)	3 (18,8)
Bewegungsapparat, Bindegewebe	6 (17,1)	4 (25,0)
Nervensystem	13 (37,1)	1 (6,3)
Kopfschmerz	9 (25,7)	1 (6,3)
Respiratorisch, thorakal, mediastinal	8 (22,9)	6 (37,5)
Husten	3 (8,6)	0

2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Ergebnissen der Studien einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er begründet diese Einschätzung wie folgt:

„(...) 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“ (Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4, S. 119).

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1. Design und Methodik der Studien

Es liegen zwei Studien zur Wirksamkeit von Teduglutid bei KDS vor. Bei den Studien CL0600-020 und CL0600-004 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studien zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom. Die Einschlusskriterien der beiden Studien sind vergleichbar, Unterschiede gibt es hinsichtlich abweichender Definitionen von stabiler pE und adäquater Leber- und Nierenfunktion sowie einem niedrigeren akzeptablen BMI in CL0600-020.

Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien über interaktive Antwortsysteme. Patienten, der Studiensponsor und das für die Studiendurchführung relevante Personal waren verblindet. Bei einem Teil der Patienten kann es allerdings aufgrund einer Nebenwirkung des Studienmedikaments (Schwellung) zu einer Entblindung gekommen sein. Diese Entblindung kann bei den patientenberichteten Endpunkten (Lebensqualität, z. T. Sicherheit) zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Für die auf Veränderungen im Volumen der pE-bezogenen Endpunkte wird das Risiko einer Verzerrung durch Entblindung als eher gering eingeschätzt, da die Volumen Anpassung aufgrund eines objektiven, im Studienprotokoll definierten Algorithmus erfolgte. Die Auswertungen für die Wirksamkeit erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Die Studiendauer lag in beiden Studien bei 24 Wochen. Die EMA hält diesen Zeitraum für minimal akzeptabel.

Die Studie CL0600-004 wurde zeitlich früher durchgeführt. Diese Studie hatte ein drei-armiges Design mit zwei verschiedenen Dosierungen (0,1 mg/kg/Tag und 0,05 mg/kg/Tag) des Medikaments und einem Placebo-Arm. Primär sollte in dieser Studie die Wirksamkeit der höheren Dosierung untersucht werden. Der pU gibt an, dass die Ergebnisse dieser Studie eher einen „supportiven, orientierenden Charakter“ haben. Die Folgestudie CL0600-020 wird sowohl vom pU als auch von der EMA als zentrale Studie zur Wirksamkeit von Teduglutid angesehen.

In Studie CL0600-004 waren Auswertungen für die niedrigere Dosierung dem Studienprotokoll zufolge im Rahmen einer hierarchischen Testprozedur nur dann vorgesehen, wenn statistisch signifikante Effekte zugunsten der höheren Dosierung vorlagen. Ein statistisch signifikanter Effekt der höheren Dosierung konnte nicht gezeigt werden. Aufgrund klinischer Beobachtungen, die für eine Wirksamkeit der niedrigeren Dosierung sprachen, wurde abweichend vom Analyseplan dennoch eine Auswertung für die niedrigere Dosierung vorgenommen. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Teduglutid. Neben diesem Abweichen vom statistischen Analyseplan sowie einer kleinen Fallzahl wurde in dieser Studie der primäre Endpunkt im fortgeschrittenen Stadium der Studiendurchführung geändert (s.u.). Die Ergebnisse der Studie CL0600-004 sind somit mit Vorsicht zu interpretieren.

Die in den Studien untersuchte Patientenpopulation musste dauerhaft auf parenterale Ernährung angewiesen sein, was als pE mindestens 3 x pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten definiert wurde. Die EMA hält diese Operationalisierung für akzeptabel, obwohl es auch nach 12 Monaten noch zu einer intestinalen Adaption kommen kann.

Vor der Randomisierung wurden die Patienten auf ein möglichst stabiles, möglichst minimales Volumen der pE eingestellt. Anpassungen im Volumen erfolgten während der Studie aufgrund im Studienprotokoll definierter Kriterien basierend auf dem 48-Stunden-Urinvolumen.

Aufgrund des Designs und der Methodik wird für beide Studien von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen. Auch die EMA hält das Studiendesign für angemessen.

3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit

Nach Angaben der EMA gibt es keine etablierten Endpunkte zum Nachweis der Wirksamkeit von Interventionen bei Patienten mit KDS. Der pU hat für beide Studien die Wirksamkeit der Intervention vor allem anhand von Veränderungen des Volumens der pE erfasst.

Daher ist ein reliabler, möglichst objektiver Algorithmus zur Ermittlung des Bedarfs an pE von zentraler Bedeutung. Der pU hat in den Studienprotokollen definiert, auf Basis welcher Kriterien eine solche Anpassung zu erfolgen hat.

Primäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie CL0600-020 war die Response, definiert als Anteil der Patienten mit einer mindestens 20 %igen Reduktion im Umfang der wöchentlichen parenteralen Ernährung in den Wochen 20 und 24 im Vergleich zu Baseline. Für diesen Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Effekt zugunsten der Intervention. Die höhere Wirksamkeit der Intervention zeigt sich über verschiedene Subgruppen, mit Ausnahme von Patienten mit niedrigem (≤ 6 l/Woche) pE-Volumen zu Baseline und Patienten mit Ileozökalklappe. Beide Subgruppen haben kleine Fallzahlen. Der Subgruppeneffekt bezüglich der Patienten mit Ileozökalklappe zeigt sich nicht in Studie CL0600-004, für Patienten mit niedrigem pE-Volumen zu Baseline in Studie CL0600-004 sind keine Ergebnisse berichtet.

Der pU gibt keine Begründung für die Wahl des 20 % cut offs zur Definition der Response an. Hinsichtlich der Einschätzung der klinischen Relevanz hat die EMA eine Ad-hoc-Befragung unter Einbeziehung von Patientenvertretern durchgeführt, die die Ergebnisse der Studie als klinisch bedeutsam einschätzten. Zugleich schränkt die EMA aber die klinische Bedeutsamkeit der Ergebnisse ein mit dem Hinweis: *„rather time of infusion than fluid volume is relevant for patients daily life and in this regard the evaluation of quality of life would be important“* (EMA 2012, S. 9).

In der Studie CL0600-004 war ursprünglich ein Response-Endpunkt – wie in der später durchgeführten Studie CL0600-020 – als primärer Endpunkt vorgesehen. Dieser Endpunkt wurde im fortgeschrittenen Stadium der Studie geändert. Die EMA hat von dieser Protokolländerung abgeraten („CHMP did not agree on the change of primary endpoint“, EMA 2012, S. 9). Aufgrund dieser nachträglichen Änderung wird für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Der neue primäre Endpunkt der Studie CL0600-004 war ein Score, bei dem früheres und/oder größeres Ansprechen (in den Kategorien < 20 %, 20-39 %, 40-99%, 100 %) zu höheren

(entspricht: besseren) Werten führt. Die Validität dieses Scores ist unklar. Sowohl der pU als auch die EMA halten die Patientenrelevanz des Endpunktes für fraglich. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention. Allerdings war diese Auswertung im statistischen Analyseplan nicht vorgesehen, da im Rahmen einer hierarchischen Testprozedur zunächst die höhere Dosierung von Teduglutid vs. Placebo getestet werden sollte und nur im Falle einer statistischen Signifikanz dieses Tests auch für die niedrigere Dosierung ein Signifikanztest durchgeführt werden sollte. Dieses Ergebnis hat somit keinen confirmatorischen Charakter. Die EMA hält die Ergebnisse für lediglich hypothesengenerierend (EMA 2012, S. 81).

Dass in dieser Studie ein signifikanter Effekt für die niedrigere, nicht jedoch für die höhere Dosierung gefunden wurde, könnte auf Baseline-Unterschiede hinsichtlich des wöchentlichen Bedarfs an pE zwischen den beiden aktiven Interventionsgruppen (9,6 l/Woche in der 0,05 mg/kg/Tag-Gruppe vs. 12,7 l/Woche in der 0,10 mg/kg/Tag-Gruppe) zurückzuführen sein. Obwohl die absolute Reduktion des pE-Volumens in beiden Gruppen bei 2,5 Litern/Woche lag, ergab sich daraus eine größere prozentuale Reduktion für die niedrigere Dosierung von Teduglutid.

Völliges Absetzen der pE

Patienten mit KDS, die dauerhaft auf pE angewiesen sind, brauchen einen zentralvenösen Zugang. Ein solcher Zugang kann zu einer Reihe von schwerwiegenden Komplikationen führen (z. B. Bakteriämie, Septikämie, Thrombosen, Embolien). Ein völliges Absetzen der pE und somit der Notwendigkeit eines dauerhaften Katheters wird daher als patientenrelevantes Therapieziel angesehen. In Studie CL0600-020 konnte weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe ein völliges Absetzen der pE erreicht werden. In der Studie CL0600-004 konnten zwei Patienten der Interventionsgruppe die pE vollständig absetzen, der Unterschied zur Kontrollgruppe war nicht signifikant.

An der unkontrollierten Follow-Up-Studie zu CL0600-020 nahmen 97 % der Patienten aus CL0600-020 teil, 37 von 42 Patienten der Interventionsgruppe und 39 von 43 Patienten der Kontrollgruppe. Alle Patienten erhielten Teduglutid 0,05 mg/kg/Tag. Zehn Patienten, die zuvor mit Teduglutid behandelt wurden und zwei Patienten, die zuvor mit Placebo behandelt wurden, konnten die pE vollständig absetzen. Die Spannweite der Behandlungsdauer bis zum völligen Absetzen der pE reichte von 12 bis 127 Wochen, der größte Teil der Patienten, bei denen die pE völlig abgesetzt werden konnte wurde mindestens für ein Jahr mit Teduglutid behandelt.

Lebensqualität

Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten unmittelbar einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. In Ermangelung validierter Messinstrumente zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei KDS hat der pU den SBS-QoL entwickelt. Angaben zur Validierung des Fragebogens liegen vor. Die EMA hält den Einsatz des SBS-QoL für akzeptabel. In Studie CL0600-020 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen

Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität gezeigt werden.

In Studie CL0600-004 wurde die generische Lebensqualität mit dem SF-36 und die krankheitsspezifische Lebensqualität mit dem IBDQ erfasst. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Zudem ist der IBDQ nicht für die in der Studie untersuchte Indikation entwickelt worden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist somit fraglich.

Die EMA spekuliert, dass diese negativen Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität trotz eines Ansprechens der Patienten bezüglich der Reduktion des Volumens der pE auf die Heterogenität der Population oder eine zu geringe Veränderungssensitivität der eingesetzten Messinstrumente zurückzuführen sein könnten. Darüber hinaus ist denkbar, dass die kürzere Dauer allein tatsächlich keinen Vorteil in der Lebensqualität bietet, oder dass diese Vorteile durch die Nachteile der Behandlung (z. B. tägliche Spritzen, Nebenwirkungen) aufgewogen werden.

3.3. Sicherheit

Aus den Studien CL0600-020 und CL0600-004 liegen Daten zu Nebenwirkungen von Teduglutid für 46,5 Personenjahre vor. Interventions- und Kontrollgruppe sind hinsichtlich demographischer und krankheitsbezogener Variablen sowie der Beobachtungszeit vergleichbar. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinaler Art (vor allem abdominale Schmerzen und Übelkeit) und werden vom pU und der EMA als in dieser Indikation und Therapie üblich und beherrschbar eingeschätzt.

Ein besonderes Augenmerk bei Teduglutid liegt nach Angaben der EMA auf der möglichen Entwicklung von Neoplasien. Die placebokontrollierten Studien ergeben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko, aber angesichts der kleinen Fallzahl und der kurzen Laufzeit der placebokontrollierten Studien war ein Effekt diesbezüglich auch nicht zu erwarten. In der unkontrollierten Follow-Up-Studie CL0600-021 traten drei Krebsfälle auf. Ein Patient mit einer langjährigen Raucherhistorie verstarb an Lungenkrebs nach drei Monaten unter Teduglutid: Ein weiterer Patient mit einer kurzen, lange zurückliegenden Raucher-Historie entwickelte nach einem Jahr unter Teduglutid ebenfalls einen Lungenkrebs. Ein dritter Patient verstarb an einem metastasierten Adenokarzinom mit unbekanntem Primärtumor. Der Patient war in der Vergangenheit wegen eines Hodgkin-Lymphoms in Behandlung und nahm seit elf Monaten Teduglutid. Für die beiden letztgenannten Patienten kann nach Angaben der EMA ein kausaler Zusammenhang zur Teduglutid-Therapie zumindest nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des Wirkmechanismus von Teduglutid und Ergebnissen aus den Tierstudien (Entstehung von Adenomen bei Ratten) sowie der Notwendigkeit, das Medikament über einen langen Zeitraum (unter Umständen lebenslang) einzunehmen, sollten mögliche kanzerogene Effekte nach der Zulassung beobachtet werden.

Insgesamt hält die EMA den Umfang der vorgelegten Sicherheits-Daten und das Sicherheitsprofil von Teduglutid für akzeptabel für Behandlungen von bis zu 12 Monaten Dauer. Der pU wird zur Erfassung weiterer Sicherheitsdaten eine Langzeitbeobachtungsstudie durchführen sowie ein Register (International Short Bowel Syndrome Registry) einrichten.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

Zu Beginn der Behandlung mit Teduglutid sollte eine Koloskopie zur Entfernung von Darmpolypen durchgeführt werden.

Die Therapie sollte solange nicht begonnen werden, bis begründet davon ausgegangen werden kann, dass der Patient nach einer Phase der intestinalen Adaption stabil ist. Vor Beginn der Therapie sollte zunächst eine Optimierung und Stabilisierung der intravenösen Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr angestrebt werden.

Der Behandlungseffekt sollte nach 6 Monaten beurteilt werden. Die klinische Beurteilung des Arztes sollte individuelle Behandlungsziele und Präferenzen des Patienten umfassen. Wenn keine allgemeine Verbesserung der Beschwerden des Patienten erzielt wird, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei allen Patienten sollte die Wirksamkeit und Sicherheit gemäß den klinischen Behandlungsleitlinien regelmäßig und engmaschig überwacht werden. Für Patienten, die nicht mehr parenteral ernährt werden, wird die Fortsetzung der Behandlung empfohlen.

Während der ersten zwei Behandlungsjahre mit Teduglutid wird eine jährliche Nachfolgekoloskopie (oder ein anderes Bildgebungsverfahren) empfohlen. Weitere Koloskopie-Untersuchungen sollten im Mindestabstand von fünf Jahren wiederholt werden.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Der Wirkstoff Teduglutid ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom.

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid basieren auf den Studien CL0600-020 und CL0600-004. Bei diesen Studien handelt es sich um multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die auf parenterale Ernährung angewiesen sind. Aufgrund des Designs und der Methodik wird von einem niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob sich unter Teduglutid ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) in den Studien gezeigt werden konnte.

Tabelle 19: Studienergebnisse

Endpunkt	Teduglutid vs. Placebo	Effekt																								
Primärer Endpunkt CL0600-020																										
Response	63 % vs. 30 % (p=0,002)	$\uparrow\uparrow$																								
Primärer Endpunkt CL0600-004																										
Kategorisierte Response	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Teduglutid N (%)</th> <th>Placebo N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>19 (54,3)</td> <td>15 (93,8)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>6 (17,1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>6 (17,1)</td> <td>1 (6,3)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>2 (5,7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>2 (5,7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td colspan="2">0,007</td> </tr> </tbody> </table>	Score	Teduglutid N (%)	Placebo N (%)	0	19 (54,3)	15 (93,8)	1	6 (17,1)	0	2	6 (17,1)	1 (6,3)	3	0	0	4	2 (5,7)	0	5	2 (5,7)	0	p-Wert	0,007		\uparrow
	Score	Teduglutid N (%)	Placebo N (%)																							
	0	19 (54,3)	15 (93,8)																							
	1	6 (17,1)	0																							
	2	6 (17,1)	1 (6,3)																							
	3	0	0																							
	4	2 (5,7)	0																							
	5	2 (5,7)	0																							
p-Wert	0,007																									
Morbidität																										
Absetzen der pE ¹⁾	Statistisch nicht signifikant	\leftrightarrow																								
Lebensqualität																										
SBS-QoL	Statistisch nicht signifikant	\leftrightarrow																								
SF-36	Statistisch nicht signifikant	\leftrightarrow																								
IBDQ	Statistisch nicht signifikant	\leftrightarrow																								

Endpunkt	Teduglutid vs. Placebo	Effekt
Unerwünschte Ereignisse²⁾		-
Todesfälle (IG/KG) ³⁾	-/-	
Mindestens ein UE (IG/KG) ³⁾	88 % vs. 83 %	-
Mindestens ein SUE (IG/KG) ³⁾	36 % vs. 29 %	-
Abbruch aufgrund von UE (IG/KG) ³⁾	10 % vs. 7 %	-

¹⁾ Ein komplettes Absetzen der pE konnte in Studie CL0600-020 weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe erreicht werden. In Studie CL0600-004 konnte bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe (0,05 mg/kg/Tag) ein völliges Absetzen der pE erreicht werden, in der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE absetzen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

²⁾ Zahlen für die Studien CL-0600-020 und CL0600-004 zusammengefasst (siehe EMA, 2012).

³⁾ Interventionsgruppe/Kontrollgruppe.

Referenzen

European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Teduglutide. London EMA, 2012.

Herstellerdossier zu Teduglutid.

Riemann J.F., Fischbach W., Galle, P.R. Mössner, J. (Hrsg.). Gastroenterologie. Band 1: Intestinum. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010.

Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie CL0600-020.

Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie CL0600-004.