

# 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 (neues Anwendungsgebiet)**

Datum der Veröffentlichung: 1. November 2016

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund .....	5
1. Einführung .....	7
2. Nutzenbewertung.....	8
2.1 Fragestellung .....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	8
2.4 Studiencharakteristika.....	8
2.5 Endpunkte und statistische Methoden.....	12
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	12
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	13
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz .....	14
2.5.4 Statistische Methoden.....	18
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	19
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	19
2.6.2 Mortalität.....	21
2.6.3 Morbidität.....	21
2.6.4 Sicherheit.....	22
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	25
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Teduglutid .....	25
3.2 Design und Methodik der Studie.....	25
3.3 Wirksamkeit.....	26
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit .....	27
3.4 Sicherheit.....	27
3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	28
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29
5. Zusammenfassung der Bewertung .....	30
Referenzen.....	32

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie TED C13-003.....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention .....	11
Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	12
Tabelle 4: Verzerrungspotential auf Studienebene .....	13
Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte .....	13
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	14
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit .....	17
Tabelle 8: Allgemeine Angaben zur Studienpopulation.....	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation .....	19
Tabelle 10: Ergebnisse zur Morbidität nach 12 Wochen .....	21
Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen nach 12 Wochen.....	22
Tabelle 12: UE bei $\geq 2$ Patienten nach 12 Wochen, Safety Population .....	23
Tabelle 13: SUE bei $\geq 1$ Patienten nach 12 Wochen, Safety Population.....	24
Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse .....	30

## Abkürzungsverzeichnis

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
N	Anzahl
nAWG	Neues Anwendungsgebiet
pE	Parenterale Ernährung
PT	Preferred Term
PU	Pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
ZN	Zusatznutzen

## 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 dahingehend 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 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 des G-BA (VerfO) 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 und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die 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. Oktober 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 26. Juli 2016 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 01. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://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

Bei Teduglutid (Handelsname Revestive®) 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 (European Medicines Agency (EMA) [2]). Teduglutid ist ein Medikament zur Behandlung des Kurzdarmsyndroms (KDS) nach intestinaler Adaption. 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 Adaption, d. h. der verbleibende Darm kann wesentliche Funktionen der entfernten Darmteile übernehmen. Einflussfaktoren der Adaption 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) (European Medicines Agency (EMA) [2], Riemann, Fischbach, Galle and Mössner [5]).

Teduglutid ist in der Dosierung 0,05 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag 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. Der G-BA beschloss am 19. Februar 2015 gemäß 5. Kapitel § 12 Abs. 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO), dass Teduglutid zur Therapie Erwachsener mit Kurzdarmsyndrom (KDS), die sich nach einem chirurgischen Eingriff in einer stabilen Phase befinden, einen geringen Zusatznutzen habe.

Im Juli 2015 hat der Hersteller bei der EMA eine Erweiterung der Population auf Patienten mit KDS ab einem Alter von einem Jahr beantragt. Die Zulassung für die pädiatrische Verwendung von Teduglutid wurde am 29. Juni 2016 erteilt.

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Teduglutid (Handelsname Revestive®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits 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. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Patienten im Alter von einem bis einschließlich 17 Jahren 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.

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studie

- TED C13-003: A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support

### 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Teduglutid (nAWG)
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (European Medicines Agency (EMA) [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie TED C13-003

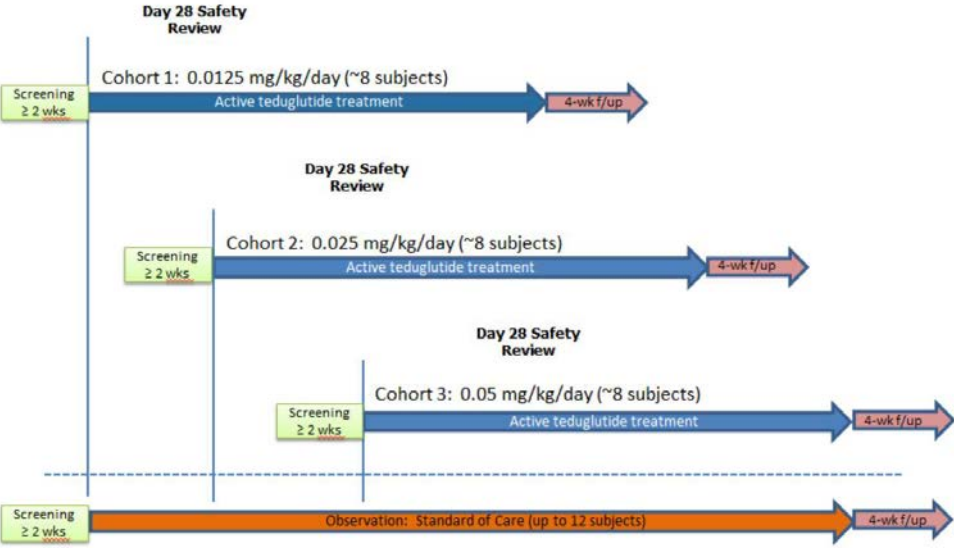
### 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teduglutid Patienten mit KDS ab einem Alter von einem Jahr basieren auf der Zulassungsstudie TED C13-003. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 charakterisiert.



Tabelle 1: Charakterisierung der Studie TED C13-003

Charakteristikum	Beschreibung				
<b>Design</b>	<p>Prospektive, offene, multizentrische, vergleichende, nicht-randomisierte klinische Studie</p> <p>Die Zuteilung zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe erfolgte während der Screening Phase der Studie. Die Patienten bzw. die Sorgeberechtigten der Patienten konnten entscheiden, ob sie der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeteilt werden wollten.</p>				
<b>Population</b>	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 1</math> Jahr bis <math>&lt; 18</math> Jahre</li> <li>• KDS aufgrund Resektion für mindestens 12 Monate vor dem Screening</li> <li>• Notwendigkeit einer pE, die mindestens 30 % des Kalorien-/Flüssigkeits-/Elektrolytbedarfs deckt</li> <li>• Stabile pE für mindestens 3 Monate vor Baseline</li> </ul> <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darm-verlängernde Eingriffe in den 3 Monaten vor dem Screening</li> <li>• Klinisch relevante, unbehandelte Obstruktion oder Stenose, Pseudo-Obstruktion, Dismotilitätssyndrom</li> <li>• Instabile Absorption</li> <li>• Frühere Einnahme von Teduglutid</li> <li>• Ungeplanter Krankenhausaufenthalt im Monat vor dem Screening</li> </ul> <p>Die ITT-Population bestand aus allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Per-Protocol Population bestand aus allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und für die Daten zur Baseline und zur Woche 12 vorhanden waren und bei denen die Einnahme der Studienmedikation wie geplant erfolgte.</p> <p>Die Safety-Population bestand aus allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p>				
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Intervention</th> <th style="width: 50%;">Vergleich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N= 37 davon N= 8 mit 0,0125 mg/Kg/Tag N= 14 mit 0,025 mg/Kg/Tag N= 15 mit 0,05 mg/Kg/Tag (zugelassene Dosierung)</td> <td>N= 5 Standardbehandlung</td> </tr> </tbody> </table>	Intervention	Vergleich	N= 37 davon N= 8 mit 0,0125 mg/Kg/Tag N= 14 mit 0,025 mg/Kg/Tag N= 15 mit 0,05 mg/Kg/Tag (zugelassene Dosierung)	N= 5 Standardbehandlung
Intervention	Vergleich				
N= 37 davon N= 8 mit 0,0125 mg/Kg/Tag N= 14 mit 0,025 mg/Kg/Tag N= 15 mit 0,05 mg/Kg/Tag (zugelassene Dosierung)	N= 5 Standardbehandlung				

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer:</u> 12 Wochen (zzgl. 2 Wochen Screening vor Baseline und 4 Wochen Follow-Up nach Behandlungsphase)</p>  <p>Erste Visite: 14. November 2013 Letzte Visite: 09. Januar 2015</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 17 klinischen Zentren in 2 Ländern durchgeführt: USA (16 Zentren), UK (1 Zentrum)</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p>Keine Definition eines primären Endpunktes im Studienbericht</p> <p><u>Wirksamkeits-Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 10 %ige Reduktion im Volumen der pE</li> <li>• Mindestens 20 %ige Reduktion im Volumen der pE</li> <li>• Veränderung des Volumens der pE</li> <li>• Veränderung des zeitlichen Umfangs der PE in Stunden/Tag oder Tagen/Woche</li> <li>• Komplettes Absetzen der pE</li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedes unerwünschte Ereignis in zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme des Medikaments</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Subgruppenanalysen</b>	Präspezifizierte Subgruppen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Restdarmlänge (<math>\geq 25\text{cm}</math>, <math>\geq 40\text{cm}</math>, <math>\geq 60\text{cm}</math>)</li> <li>• Stoma/ Kolon vorhanden</li> <li>• Ätiologie der Erkrankung (Nekrotisierende Enterokolitis, Volvulus, intestinale Atresie, Gastroschisis, Sonstige)</li> </ul>

*Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention*

Intervention	Kontrolle
Name des Wirkstoffs: Teduglutid Dosis: 0,05 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag Darreichungsform: Subkutane Injektion Einnahmefrequenz: Täglich Einnahmedauer: 12 Wochen	Standardbehandlung mit parenteraler Ernährung
<u>Begleitmedikation</u> Alle Medikamente wurden dokumentiert. Neue Medikamente während der Stabilisierungs- oder Studienphase waren nur erlaubt, wenn sie medizinisch unbedingt notwendig waren.	

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

*Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte*

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Mindestens 10 % Reduktion des wöchentlichen pE Volumens	Morbidity	•	•
Mindestens 20 % Reduktion des wöchentlichen pE Volumens		•	•
Absolute und prozentuale Veränderung des wöchentlichen Volumens der pE		•	•
Um 1 bzw. 2 bzw. 3 Tage/Woche verkürzte pE		•	•
Absolute und prozentuale Veränderung des täglichen zeitlichen Umfangs der pE		•	•
Vollständig abgesetzte pE		•	•
	Lebensqualität	-	-
Gesamt mortalität	Sicherheit	•	•
Unerwünschte Ereignisse		•	•

• Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt

## 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Die Studie TED C13-003 ist nicht-randomisiert und nicht verblindet. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Verzerrungspotential auf Studienebene

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studien-ebene
Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 5 dargestellt. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene wird auch das Verzerrungspotential der berücksichtigten Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
<b>Morbidität</b>					
Mindestens 10 % Reduktion des wöchentlichen pE Volumens	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
Mindestens 20 % Reduktion des wöchentlichen pE Volumens	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
Veränderung des wöchentlichen Volumens der pE	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
Um 1 bzw. 2 bzw. 3 Tage/Woche verkürzte pE	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
Veränderung des zeitlichen Umfangs der pE	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Teduglutid (neues Anwendungsgebiet)**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Vollständig abgesetzte pE	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
<b>Sicherheit</b>	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 6 und Tabelle 7.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
<b>Endpunkt</b>	<b>Mindestens 10 % bzw. 20 % Reduktion des Volumens des wöchentlichen pE Volumens</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Anzahl/ Anteil der Patienten mit mindestens 10 % bzw. 20 % Reduktion des Volumens der wöchentlichen pE in Woche 12 im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Die Auswertungen basieren auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina und den Tagebuchdaten der Patienten. In dem Tagebuch wurde das für die Erfassung des Endpunktes relevante pE Volumen und ggfs. zusätzliche orale oder enterale Ernährung vom Patienten oder den Angehörigen dokumentiert.</p> <p>Die wöchentlichen Volumina der sieben Tage vor der Visite wurden wie folgt berechnet:  <math display="block">\text{Wöchentlicher Wert} = (\text{Summe der täglichen Werte im Tagebuch} : \text{Anzahl der Tage mit Eintragungen}) * 7</math> Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Bei mehr als zwei Tagen mit fehlenden Werten wurde das ganze Intervall als fehlend gewertet.</p> <p>Die Anpassung des Volumens der pE erfolgte nach einem Algorithmus basierend auf Veränderungen der Flüssigkeitsbilanz und des Gewichts.</p>

<b>Morbidität</b>	
<b>Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> 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. Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht direkt erfasst. Es ist unklar, ob die Schwellenwerte von 10 % bzw. 20 % im Sinne eines minimalen klinisch relevanten Unterschieds zu interpretieren sind. Im Rahmen der Studien zur Wirksamkeit von Teduglutid bei erwachsenen Patienten mit KDS wurde eine 20%ige Reduktion als Ansprechen festgelegt. Diese Festlegung beruhte auf einer ad-hoc-Befragung von klinischen Experten und Patientenvertretern (European Medicines Agency (EMA) [2]). Der in der vorliegenden Studie zusätzlich benutzte Grenzwert von 10 % Reduktion basiert auf dem zeitlichen Verlauf der Reduktion der pE in den Erwachsenen-Studien: da 87 % der erwachsenen Patienten mit einer 20%igen Reduktion nach 24 Wochen Behandlung nach 12 Wochen Behandlung eine 10%ige Reduktion des pE Volumens erreicht hatten, dient diese 10%ige Reduktion nach 12 Wochen nach Einschätzung des pU als Prädiktor einer 20%igen Reduktion nach 24 Wochen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Absolute und prozentuale Veränderung des Volumens der wöchentlichen pE</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Absolute und prozentuale Veränderung des wöchentlichen Volumens der pE nach 12 Wochen im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Die Auswertung basiert auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina und den Tagebuchdaten der Patienten. In dem Tagebuch wurde das für die Erfassung des Endpunktes relevante pE Volumen und ggfs. zusätzliche orale oder enterale Ernährung vom Patienten oder den Angehörigen dokumentiert. Die wöchentlichen Volumina der sieben Tage vor der Visite wurden wie folgt berechnet: <i>Wöchentlicher Wert = (Summe der täglichen Werte im Tagebuch : Anzahl der Tage mit Eintragungen) * 7</i> Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Bei mehr als zwei Tagen mit fehlenden Werten wurde das ganze Intervall als fehlend gewertet.</p> <p>Die Anpassung des Volumens der pE erfolgte nach einem Algorithmus basierend auf Veränderungen der Flüssigkeitsbilanz und des Gewichts.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Die Volumenreduktion der pE ist ein Surrogatparameter. Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz und der Validität des Surrogatendpunktes kann</p>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Teduglutid (neues Anwendungsgebiet)**

<b>Morbidität</b>	
	aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden. Eine Reduktion des Volumens der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht direkt erfasst.
<b>Endpunkt</b>	<b>Um 1 bzw. 2 bzw. 3 Tage/Woche verkürzte pE</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Anteil der Patienten mit Reduktion der Tage/Woche mit pE Bedarf um 1 bzw. 2 bzw. 3 Tage nach 12 Wochen im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Es wurde die Anzahl der Patienten erfasst, bei denen bei Behandlungsende eine Reduktion der pE um 1 bzw. 2 bzw. 3 Tage erreicht werden konnte.</p> <p>Die Anpassung des Volumens der pE erfolgte nach einem Algorithmus basierend auf Veränderungen der Flüssigkeitsbilanz und des Gewichts.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Eine Reduktion des zeitlichen Umfangs pE in Tagen, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht direkt erfasst.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Absolute und prozentuale Veränderung des täglichen zeitlichen Umfangs der pE</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Veränderung des täglichen Zeitaufwands für pE nach 12 Wochen im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Die Auswertung basiert auf den Tagebuchdaten der Patienten.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Eine Reduktion des zeitlichen Umfangs pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Zeit und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. Die Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht direkt erfasst.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Vollständig abgesetzte pE</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Anzahl/ Anteil der Patienten, bei denen die pE vollständig abgesetzt werden konnte.</p>



<b>Morbidität</b>	
	<p>Für eine vollständig abgesetzte pE konnten zwei Definitionen zur Anwendung kommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bei der Visite vor dem Behandlungsende war keine pE mehr verschrieben worden und beim Behandlungsende war keine pE mehr im Tagebuch dokumentiert worden.</li> <li>2. Beim Behandlungsende wurde auf Basis der Verschreibungsdaten keine pE mehr zugeführt.</li> </ol> <p>In dem Tagebuch wurde das für die Erfassung des Endpunktes relevante pE Volumen und ggfs. zusätzliche orale oder enterale Ernährung vom Patienten oder den Angehörigen dokumentiert.</p> <p>Die wöchentlichen Volumina der sieben Tage vor der Visite wurden wie folgt berechnet:</p> <p><i>Wöchentlicher Wert = (Summe der täglichen Werte im Tagebuch : Anzahl der Tage mit Eintragungen) * 7</i></p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Bei mehr als zwei Tagen mit fehlenden Werten wurde das ganze Intervall als fehlend gewertet.</p> <p>Die Anpassung des Volumens der pE erfolgte nach einem Algorithmus basierend auf Veränderungen der Flüssigkeitsbilanz und des Gewichts.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> 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.</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

<b>Sicherheit</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Unerwünschte Ereignisse (UE) (inklusive Studienabbruch und Tod) wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 12.0) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und des Preferred Terms (PT) erfasst. Es wurden alle UE dokumentiert, die vom Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation auftraten.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität und</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p>

Sicherheit	
<b>Patienten- relevanz</b>	<u>Patientenrelevanz:</u> Unerwünschte Nebenwirkungen gehören zu den klassischen Sicherheitsendpunkten der Nutzenbewertung. Ihre Erfassung und Auswertung ist erforderlich, um den potenziellen Schaden eines Wirkstoffes einzuschätzen. Sie sind somit patientenrelevant.

#### 2.5.4 Statistische Methoden

Eine Fallzahlplanung wurde nicht vorgenommen. Die Fallzahl der Studie ergab sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung aus der Verfügbarkeit von geeigneten Patienten. Aufgrund der kleinen Fallzahl waren nach dem Studienprotokoll lediglich deskriptive Auswertungen vorgesehen. Kontinuierliche Variablen wurden mit Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum beschrieben. Kategoriale Variablen wurden mit Anzahl und Prozentangaben beschrieben. Die Auswertungen zur Wirksamkeit sind berechnet worden basierend auf den Angaben aus den Patiententagebüchern und/oder den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die ITT-Population bestand aus allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Die Safety-Population bestand aus allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die vorliegende Bewertung wird aus der Interventionsgruppe nur die Teilpopulation berücksichtigt, die die zugelassene Dosierung von 0,05 mg Teduglutid pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag erhielt (N= 15). Diese Gruppe wurde im Mittel 82 Tage mit Teduglutid behandelt (Tabelle 8). Die Studienpopulation wird in Tabelle 9 beschrieben. Aufgrund der kleinen Fallzahl und der nicht-randomisierten Zuteilung zeigen sich bzgl. einzelner Variablen Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. So sind Patienten in der Kontrollgruppe jünger und haben eine kürzere Zeit mit pE. Die für die Subgruppenanalysen vorgesehenen Variablen sind prozentual ähnlich verteilt.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben zur Studienpopulation

Studie	Intervention (N= 15)	Kontrolle (N= 5)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)		
aufgrund von UE, n (%)	0	-
Krankheitsprogression, n (%)	0	-
Entscheidung des Arztes, n (%)	0	-
Lost to Follow-up, n (%)	0	-
Tod, n (%)	0	-
Protokollverletzung, n (%)	0	-
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	1 (6,7)	-
Behandlungsdauer Tage		
Mittelwert (SD)	82,1 (8,3)	-*
Median (min; max)	85,0 (53; 88)	-*

\*Exakte Zahl an Tagen für Kontrollgruppe nicht angegeben. Studiendauer 12 Wochen.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation

TED C13-003	Intervention N= 15	Kontrolle N= 5
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	4,5 (3,2)	2,2 (0,5)
Median (min; max)	4,0 (1; 14)	2,0 (2; 3)
Alterskategorie (Jahre), n (%)		
1 bis 3	7 (46,7)	5 (100)
4 bis 12	7 (46,7)	-
13 bis 17	1 (6,7)	-

<b>TED C13-003</b>	<b>Intervention N= 15</b>	<b>Kontrolle N= 5</b>
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	8 (53,3)	3 (60)
Weiblich	7 (46,7)	2 (40)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
Kaukasier/ weiß	13 (86,7)	3 (60)
Afroamerikanisch/ schwarz	1 (6,7)	1 (20)
Asiatisch	1 (6,7)	1 (20)
<i>Ätiologie der Erkrankung, n (%)*</i>		
Nekrotisierende Enterokolitis	3 (20,0)	2 (40)
Volvulus	7 (46,7)	2 (40)
Intestinale Atresie	2 (13,3)	1 (20)
Gastroschisis	3 (20,0)	-
Andere	1 (6,7)	-
<i>Stoma vorhanden, n (%)*</i>		
Ja	1 (6,7)	0
Nein	14 (93,3)	5 (100)
<i>Kolon vorhanden, n (%)*</i>		
Ja	14 (93,3)	5 (100)
Nein	1 (6,7)	0
<i>Anteil des verbleibenden Kolons in %</i>		
Mittelwert (SD)	75,4 (29,8)	66,6 (31,3)
Median (min; max)	77,5 (8; 100)	50 (33; 100)
<i>Kolon in Kontinuität, n (%)</i>		
Ja	14 (100)	5 (100)
Nein	0	0
<i>Verbleibende Länge Dünndarm (cm)</i>		
n=	13	5
Mittelwert (SD)	32,8 (21,7)	37,4 (25,9)
Median (min; max)	26 (0; 68)	35 (10; 75)
<i>Restdünndarmlänge, n (%)*</i>		
Schwellenwert <25cm	6 (40)	2 (40)
Schwellenwert <40cm	8 (53)	3 (60)
Schwellenwert <60cm	11 (73)	4 (80)
<i>Jahre mit pE (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	4,4 (3,0)	2,4 (0,4)
Median (min; max)	4 (0,5; 12,2)	2,4 (2,0; 3,1)

\*Variablen für Subgruppenanalysen

## 2.6.2 Mortalität

Mortalität wurde nicht als eigenständiger Endpunkt zur Wirksamkeit erhoben, ist aber im Rahmen der Auswertungen zur Sicherheit erfasst. In der Studie TED C13-003 sind keine Todesfälle aufgetreten.

## 2.6.3 Morbidität

Die Ergebnisse zur Morbidität sind in Tabelle 10 dargestellt. In der Interventionsgruppe kam es zum Ende des Behandlungszeitraums zu einer Reduktion bezüglich des Volumens und des Zeitaufwandes der pE, sowohl basierend auf den Tagebucheinträgen als auch auf den Verschreibungen der Prüfarzte. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine Veränderung im Zeitverlauf.

Tabelle 10: Ergebnisse zur Morbidität nach 12 Wochen

Studie	Intervention N=15	Kontrolle N=5
pE Volumen Reduktion $\geq$ 10%, n (%) <sup>1</sup>	8 (53,3)	0 (0)
pE Volumen Reduktion $\geq$ 10%, n (%) <sup>2</sup>	10 (66,7)	0 (0)
pE Volumen Reduktion $\geq$ 20%, n (%) <sup>1</sup>	8 (53,3)	0 (0)
pE Volumen Reduktion $\geq$ 20%, n (%) <sup>2</sup>	7 (46,7)	0 (0)
pE Volumen/Woche Änderung (%) <sup>1</sup>		
Mittelwert (SD)	-39,1 (40,8)	7,4 (12,8)
Median (min; max)	-25,4 (-100; 7,9)	0 (-5,1; 23,8)
pE Volumen/Woche Änderung (%) <sup>2</sup>		
Mittelwert (SD)	-39,1 (36,0)	9,6 (11,5)
Median (min; max)	-29,3 (-100; 5,1)	9,1 (-0,7; 20,8)
pE Volumen Änderung Liter/Woche <sup>1</sup>		
Mittelwert (SD)	-2,6 (3,6)	0,4 (0,7)
Median (min; max)	-1,3 (-11,0; 1,0)	0 (-0,3; 1,4)
pE Volumen Änderung Liter/Woche <sup>2</sup>		
Mittelwert (SD)	-2,9 (3,8)	0,6 (0,7)
Median (min; max)	-2,0 (-12,9; 0,7)	0,5 (0; 1,4)
pE vollständig abgesetzt, n (%) <sup>1</sup>	3 (20)	0 (0)
pE vollständig abgesetzt, n (%) <sup>3</sup>	1 (6,7)	0 (0)

Studie	Intervention N=15	Kontrolle N=5
pE Reduktion Tage/Woche, n(%) <sup>1</sup>		
Mindestens 1 Tag/Woche	4 (26,7)	0 (0)
Mindestens 2 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
Mindestens 3 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
pE Reduktion Tage/Woche, n (%) <sup>2</sup>		
Mindestens 1 Tag/Woche	4 (26,7)	0 (0)
Mindestens 2 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
Mindestens 3 Tage/Woche	3 (20,0)	0 (0)
pE Reduktion Stunden/Tag <sup>2</sup> prozentual		
Mittelwert (SD)	-35,6 (35,2)	-1.8 (7,5)
Median (min; max)	-26,7 (-100,0; 4,8)	0,0 (-12,5; 5,3)
pE Reduktion Stunden/Tag <sup>2</sup>		
Mittelwert (SD)	-4,2 (4,1)	-0.4 (1,1)
Median (min; max)	-3,0 (-12,0; 0,8)	0,0 (-2,0; 0,6)

<sup>1)</sup> Basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina.

<sup>2)</sup> Basierend auf den Tagebuchdaten des Patienten.

<sup>3)</sup> Basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina und den Tagebuchdaten des Patienten.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für Änderungen im Volumen der pE nach Ätiologie der Erkrankung, Restdarmlänge, Vorhandensein von Stoma bzw. Kolon. Die Ergebnisse in diesen Subgruppen entsprechen den Gesamtergebnissen, allerdings ist die Aussagekraft der Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Fallzahl limitiert (siehe Tabelle 9).

## 2.6.4 Sicherheit

Die Ergebnisse zur Sicherheit basieren auf der Safety Population, die alle Patienten mit mindestens einer Dosierung der Studienmedikation umfasste. Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Abbruch der Studienmedikation oder zum Tod führten (Tabelle 11).

*Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen nach 12 Wochen*

Patienten mit mindestens einem...	Intervention N= 15	Kontrolle N= 5
UE, n (%)	15 (100)	5 (100)
UE Schweregrad, n (%)		
Mild	14 (93)	5 (100)
Moderat	9 (60)	3 (60)
Schwer	5 (33)	1 (20)
SUE, n (%)	8 (53)	3 (60)

Patienten mit mindestens einem...	Intervention N= 15	Kontrolle N= 5
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	0	0
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	0

In den Tabellen 12 und 13 sind die unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse dargestellt.

*Tabelle 12: UE bei  $\geq 2$  Patienten nach 12 Wochen, Safety Population*

Systemorganklasse, n (%)	Intervention N= 15	Kontrolle N= 5
Kardial	2 (13,3)	1 (20)
Augen	3 (20)	0
Gastrointestinal	10 (66,7)	1 (20)
Übergeben	7 (46,7)	0
Abdominale Schmerzen	4 (26,7)	1 (20)
Übelkeit	2 (13,3)	0
Durchfall	3 (20)	1 (20)
Fäkales Volumen erhöht	2 (13,3)	0
Verstopfung	2 (13,3)	1 (20)
Defäkation Schmerzen	2 (13,3)	0
Allgemein	12 (80)	3 (60)
Katheter assoziierte Komplikation	2 (13,3)	1 (20)
Fieber	7 (46,7)	2 (40)
Fatigue	4 (26,7)	0
Blutung an Injektionsstelle	3 (20)	0
Infektionen	10 (66,7)	4 (80)
Obere Atemwege	4 (26,7)	2 (40)
Gastroenteritis	2 (13,3)	1 (20)
Verletzungen, Vergiftungen, prozedurale Komplikationen	4 (26,7)	0
Untersuchungen	6 (40)	2 (40)
Blut Bikarbonat reduziert	3 (20)	2 (40)
Bakterien Urin	2 (13,3)	1 (20)
Blut Urin	2 (13,3)	0
Eiweiß Urin	2 (13,3)	0
Rote Blutzellen Urin	2 (13,3)	0
Weiße Blutzellen Urin	2 (13,3)	0
Metabolismus, Ernährung	6 (40)	1 (20)
Anorexie	2 (13,3)	0
Bewegungsapparat, Bindegewebe	2 (13,3)	0
Nervensystem	3 (20)	0
Kopfschmerzen	2 (13,3)	0
Schwindel	2 (13,3)	0
Respiratorisch, thorakal, mediastinal	6 (40)	1 (20)

Systemorganklasse, n (%)	Intervention N= 15	Kontrolle N= 5
Husten	4 (26,7)	1 (20)
Haut, subkutanes Gewebe Ausschlag	5 (33,3) 2 (13,3)	2 (40) 0

*Tabelle 13: SUE bei  $\geq 1$  Patienten nach 12 Wochen, Safety Population*

Systemorganklasse, n (%)	Intervention N= 15	Kontrolle N= 5
Blut und lymphatisches System Panzytopenie	1 (6,7) 1 (6,7)	0
Gastrointestinal Häufige Darmentleerungen	1 (6,7) 1 (6,7)	0
Allgemein Fieber Katheter assoziierte Komplikation Fatigue Reizbarkeit	6 (40) 3 (20) 1 (6,7) 1 (6,7) 1 (6,7)	3 (60) 2 (40) 1 (20) 0 0
Immunsystem Anaphylaktische Reaktion	1 (6,7) 1 (6,7)	0
Infektionen Infektion des Zentralzugangs Parainfluenza Kathetersepsis Fungämie Gastroenteritis viral Virusinfektion	3 (20) 1 (6,7) 1 (6,7) 1 (6,7) 0 0 0	2 (40) 0 0 0 1 (20) 1(20) 1 (20)
Nervensystem Getrübter Bewusstseinszustand	1 (6,7) 1 (6,7)	0
Stoffwechsel Dehydrierung	1 (6,7) 1 (6,7)	0



### **3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

#### **3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Teduglutid**

Teduglutid ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit KDS mit der Dosierung 0,05 mg/Kg/Tag. Die Zulassung durch die Europäische Kommission wurde am 30. August 2012 erteilt. Im Juli 2015 hat der Hersteller bei der EMA eine Erweiterung der Population auf Patienten mit KDS ab einem Alter von einem Jahr beantragt. Die Zulassung für die pädiatrische Verwendung von Teduglutid wurde am 29. Juni 2016 erteilt.

#### **3.2 Design und Methodik der Studie**

Es liegt eine Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Teduglutid bei Patienten ab einem bis 17 Jahren mit KDS vor. Für die Studie TED C13-003 wurden Patienten im Alter von 12 Monaten bis einschließlich 17 Jahren mit KDS aufgrund Resektion eingeschlossen, die für mindestens drei Monate vor Baseline eine stabile pE erhielten. Es handelt sich bei der Studie TED C13-003 um eine nicht-randomisierte, offene, multizentrische, klinische Studie. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Das Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ist hoch.

Die Studie TED C13-003 bestand aus drei Interventionsarmen mit verschiedenen Dosierungen von Teduglutid (davon eine Kohorte mit der Dosierung von 0,05 mg/Kg/Tag) und einer Kontrollgruppe, die die Standardtherapie erhielt. Die Studiendauer lag bei 12 Wochen und damit unterhalb der Studiendauer der pivotalen Studien zu Teduglutid bei Erwachsenen mit KDS (24 Wochen). Die Zuteilung zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe erfolgte nicht randomisiert. Während der Screening Phase der Studie konnten die Patienten bzw. die Sorgeberechtigten der Patienten entscheiden, ob sie der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeteilt werden wollten. In der Interventionsgruppe mit der relevanten Dosierung von Teduglutid waren 15 Patienten, in der Kontrollgruppe mit Standardtherapie 5 Patienten. Ein Vergleich der Baseline-Charakteristika ist aufgrund der kleinen Fallzahl problematisch. In der Kontrollgruppe sind keine Patienten über einem Alter von drei Jahren, in der Interventionsgruppe sind acht von 15 Patienten älter als drei Jahre. Entsprechend unterscheidet sich die bisherige mittlere Dauer der pE zwischen den Gruppen. Die für die Subgruppenanalysen vorgesehenen Variablen (Ätiologie, Stoma/Kolon vorhanden, Restdarmlänge) sind prozentual ähnlich verteilt, mit der Ausnahme, dass in der Kontrollgruppe keine Patienten mit Gastroschisis oder anderen Krankheitsursachen sind versus vier von 15 Patienten in der Interventionsgruppe. Die EMA hält die Studiengruppen für ausreichend vergleichbar (European Medicines Agency (EMA) [3], S.31).

Aufgrund der kleinen Fallzahl waren im Studienbericht lediglich deskriptive Auswertungen vorgesehen. Auch der EMA Entscheidung liegen lediglich die deskriptiven Auswertungen zugrunde. Für das Herstellerdossier wurde darüber hinaus auch die Peto Odds Ratio mit Konfidenzintervallen für die Endpunkte zur Veränderung/ Reduktion der pE berechnet. Die Validität dieser Berechnungsmethode ist insbesondere bei nicht-balancierten Gruppengrößen

und großen Behandlungseffekten fraglich (Brockhaus, Grouven and Bender [1]). Für die vorliegende Bewertung wurden daher nur die deskriptiven Auswertungen berücksichtigt. Der pU weist im Herstellerdossier darauf hin, dass diese Auswertungen lediglich orientierenden Charakter haben.

### 3.3 Wirksamkeit

Die vom pU als patientenrelevant eingeschätzten und für die Bewertung berücksichtigten Endpunkte sind Varianten der Veränderung/ Reduktion der pE. Sofern kein vollständiges Absetzen der pE erreicht werden kann, handelt es sich bei diesen Endpunkten um Surrogatparameter für die patientenrelevanten Endpunkte Morbidität bzw. Lebensqualität. Eine eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz und der Validität kann aus den vorliegenden Daten nicht hergeleitet werden. Allerdings bedeutet eine Reduktion des Umfangs der pE, ohne ein völliges Absetzen der pE zu erreichen, für die Patienten einen Gewinn an Zeit ohne pE und damit eventuell einen Gewinn an Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie jedoch nicht erfasst.

Auch die Validität des Grenzwertes von 10 % bzw. 20 % Reduktion im Volumen der pE zur Definition eines Ansprechens ist unklar. Im Rahmen der Studien zur Wirksamkeit von Teduglutid bei erwachsenen Patienten mit KDS wurde eine 20%ige Reduktion als Ansprechen festgelegt. Diese Festlegung beruhte auf einer ad-hoc-Befragung von klinischen Experten und Patientenvertretern (European Medicines Agency (EMA) [2]). Der in der vorliegenden Studie zusätzlich benutzte Grenzwert von 10 % Reduktion basiert auf dem zeitlichen Verlauf der Reduktion der pE in den Erwachsenen-Studien: da 87 % der erwachsenen Patienten mit einer 20%igen Reduktion nach 24 Wochen Behandlung nach 12 Wochen Behandlung eine 10%ige Reduktion des pE Volumens erreicht hatten, dient diese 10%ige Reduktion nach 12 Wochen nach Einschätzung des pU als Prädiktor einer 20%igen Reduktion nach 24 Wochen. Die EMA sieht in dem 10 % Grenzwert einen akzeptablen Prädiktor für das Ansprechen (European Medicines Agency (EMA) [3], S. 17).

Eine Reduktion von mindestens 10 % bzw. 20 % nach 12 Wochen konnten 8 von 15 (53%) Patienten der Interventionsgruppe erreichen (10/15 [67 %] bzw. 7/15 [47 %] basierend auf den Tagebuchangaben). Auch bezüglich der anderen Variablen zum Umfang der pE zeigen sich nach 12 Wochen Reduktionen in der Interventionsgruppe. Ein vollständiges Absetzen konnte in der Interventionsgruppe von drei (basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina) bzw. einem (basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina und den Tagebuchdaten) Patienten erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte kein Patient die pE vollständig absetzen und es zeigten sich auch keine Reduktionen der pE im Zeitverlauf. Direkte Vergleiche der Veränderungen in der Interventions- und der Kontrollgruppe sind allerdings aufgrund des Studiendesigns und der kleinen Fallzahl problematisch.

Der pU weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die Studie TED C13-003 nicht darauf ausgelegt war, einen Wirksamkeitsnachweis für Teduglutid in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit KDS zu erbringen (Dossier S. 67). Diesen Wirksamkeitsnachweis hätten bereits die vorliegenden randomisiert-kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit KDS

erbracht. Stattdessen sollten im Rahmen eines mit der EMA vereinbarten pädiatrischen Investigationsplans Daten erhoben werden, mit denen eine Extrapolation der Ergebnisse der Teduglutid-Studien bei Erwachsenen mit KDS auf eine pädiatrische Population mit KDS möglich sei. Nach der ICH Leitlinie E11 zu klinischen Studien bei pädiatrischen Populationen ist eine solche Extrapolation unter bestimmten Bedingungen möglich: *„When a medicinal product is to be used in the pediatric population for the same indication(s) as those studied and approved in adults, the disease process is similar in adults and pediatric patients, and the outcome of therapy is likely to be comparable, extrapolation from adult efficacy data may be appropriate“* (International Council for Harmonisation (ICH) [4]). Nach Einschätzung der EMA sind die klinischen Charakteristika der Erkrankung und die Notwendigkeit, die unzureichende Nährstoffaufnahme mittels pE zu kompensieren sowohl bei Erwachsenen als auch bei Minderjährigen gegeben. Die wesentlichen Einschlusskriterien – Patienten mit KDS aufgrund Resektion, Notwendigkeit von pE und stabile pE vor Studienbeginn – sind vergleichbar in der pädiatrischen Studie und den Studien mit erwachsenen Patienten. Die in der pädiatrischen Population beobachteten Veränderungen im Umfang der pE in der Interventionsgruppe sind ebenfalls mit den Effekten aus den Studien mit erwachsenen Patienten vergleichbar. Die EMA kommt daher zu dem Schluss, dass die Ergebnisse von TED C13-003 trotz der beschriebenen Limitationen im Kontext der vorliegenden Studien mit erwachsenen Patienten eine klinische Wirksamkeit von Teduglutid zeigen.

### **3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

TED C13-003 ist eine nicht-randomisierte, nicht-verblindete Studie mit kleiner Fallzahl und im Vergleich zu den Teduglutid-Studien bei Erwachsenen kurzer Laufzeit (12 statt 24 Wochen). Das Verzerrungspotential ist hoch. Die Ergebnisse zeigen in der Interventionsgruppe eine Verkürzung des Volumens der pE und des zeitlichen Umfangs der pE nach 12 Wochen im Vergleich zur Baseline. Direkte Vergleiche der Veränderungen in der Interventions- und der Kontrollgruppe sind aufgrund des Studiendesigns und der kleinen Fallzahl problematisch.

Der pU weist darauf hin, dass die Studie TED C13-003 nicht darauf ausgelegt war, einen weiteren Wirksamkeitsnachweis für Teduglutid in der Behandlung von Patienten mit KDS zu erbringen. Dieser Wirksamkeitsnachweis sei bereits in den randomisiert-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Teduglutid bei Erwachsenen mit KDS erbracht worden. Stattdessen sollen die Ergebnisse von TED C13-003 eine Extrapolation der Ergebnisse aus den Studien mit einer volljährigen auf eine pädiatrische Population ermöglichen.

## **3.4 Sicherheit**

Aus der Studie TED C13-003 liegen Daten zu Nebenwirkungen von Teduglutid 0,05 mg /Kg/Tag für 15 Patienten mit KDS über eine mittlere Behandlungsdauer von 82 Tagen vor. Die häufigsten UE waren Übelkeit und Fieber. Es gab in dieser Gruppe keine unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation oder zum Tod führten. Auch in den beiden Interventionsgruppen mit niedrigerer Teduglutid Dosierung kam es nicht

---

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Teduglutid (neues Anwendungsgebiet)**

zu Studienabbrüchen oder Todesfällen. Das Sicherheitsprofil von Teduglutid in der pädiatrischen Population entspricht weitgehend dem aus den erwachsenen Populationen bekannten Sicherheitsprofil, ist aber hinsichtlich des Umfangs der Exposition deutlich limitierter. Weitere Sicherheitsdaten zu Teduglutid in pädiatrischen Populationen werden erhoben in der Studie TED C14-006 (einer doppelblinden Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Teduglutid über 24 Wochen bei KDS Patienten bis 17 Jahren; finaler Studienreport geplant für Dezember 2017) und einem Register zum KDS.

Teduglutid zur Behandlung von Erwachsenen mit KDS wurde in der EU im August 2012 und in den USA im Dezember 2012 zugelassen. Die EMA hielt zum Zeitpunkt der Zulassung das Sicherheitsprofil für akzeptabel. Nach Angaben der EMA sind nach der Zulassung weitere Sicherheitsdaten für 900 Patienten mit KDS (690 Personenjahre) erhoben worden, davon siebenjünger als 18 Jahre. Insgesamt entsprechen die in diesem Rahmen erfassten UE dem aus den Zulassungsstudien bekannten Sicherheitsprofil. Die EMA sieht in den in TED C13-003 erhobenen Daten für eine pädiatrische Population keine neuen Risiken.

### **3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Die Datenbasis zur Einschätzung des Sicherheitsprofils ist durch die kurze Laufzeit der Studie und die kleine Fallzahl deutlich limitiert. Es gab in der Studie keine Abbrüche aufgrund UE und keine Todesfälle. Das Sicherheitsprofil in der pädiatrischen Population entspricht weitgehend dem laut EMA akzeptablen Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten mit KDS, für die aus Studien und Datenerhebungen nach der Zulassung erheblich umfangreichere Sicherheitsdaten vorliegen. Weitere Sicherheitsdaten werden im Rahmen einer weiteren Studie und eines KDS Registers erhoben.

#### **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

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

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Teduglutid ist zugelassen für Patienten mit KDS ab einem Alter von einem Jahr. Die Nutzenbewertung von Teduglutid basiert auf der zulassungsbegründenden Studie TED C13-003. Es handelt sich bei der Studie TED C13-003 um eine vergleichende, nicht-randomisierte, offene, multizentrische, klinische Studie mit hohem Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.

Aufgrund der kleinen Fallzahl wurden die Ergebnisse der Studie TED C13-003 nur deskriptiv zusammengefasst.

*Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse*

Studie	Intervention N= 15	Kontrolle N= 5
pE Volumen Reduktion $\geq 10$ %, n (%) <sup>1</sup>	8 (53,3)	0 (0)
pE Volumen Reduktion $\geq 10$ %, n (%) <sup>2</sup>	10 (66,7)	0 (0)
pE Volumen Reduktion $\geq 20$ %, n (%) <sup>1</sup>	8 (53,3)	0 (0)
pE Volumen Reduktion $\geq 20$ %, n (%) <sup>2</sup>	7 (46,7)	0 (0)
pE Volumen/Woche Änderung (%) <sup>1</sup>		
Mittelwert (SD)	-39,1 (40,8)	7,4 (12,8)
Median (min; max)	-25,4 (-100; 7,9)	0 (-5,1; 23,8)
pE Volumen/Woche Änderung (%) <sup>2</sup>		
Mittelwert (SD)	-39,1 (36,0)	9,6 (11,5)
Median (min; max)	-29,3 (-100; 5,1)	9,1 (-0,7; 20,8)
pE Volumen Änderung Liter/Woche <sup>1</sup>		
Mittelwert (SD)	-2,6 (3,6)	0,4 (0,7)
Median (min; max)	-1,3 (-11,0; 1,0)	0 (-0,3; 1,4)
pE Volumen Änderung Liter/Woche <sup>2</sup>		
Mittelwert (SD)	-2,9 (3,8)	0,6 (0,7)
Median (min; max)	-2,0 (-12,9; 0,7)	0,5 (0; 1,4)
pE vollständig abgesetzt, n (%) <sup>1</sup>	3 (20)	0 (0)
pE vollständig abgesetzt, n (%) <sup>3</sup>	1 (6,7)	0 (0)
pE Reduktion Tage/Woche, n (%) <sup>1</sup>		
Mindestens 1 Tag/Woche	4 (26,7)	0 (0)
Mindestens 2 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
Mindestens 3 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
pE Reduktion Tage/Woche, n (%) <sup>2</sup>		
Mindestens 1 Tag/Woche	4 (26,7)	0 (0)
Mindestens 2 Tage/Woche	4 (26,7)	0 (0)
Mindestens 3 Tage/Woche	3 (20,0)	0 (0)

Studie	Intervention N= 15	Kontrolle N= 5
pE Reduktion Stunden/Tag <sup>2</sup> (%)		
Mittelwert (SD)	-35,6 (35,2)	-1,8 (7,5)
Median (min; max)	-26,7 (-100,0; 4,8)	0,0 (-12,5; 5,3)
pE Reduktion Stunden/Tag <sup>2</sup>		
Mittelwert (SD)	-4,2 (4,1)	-0,4 (1,1)
Median (min; max)	-3,0 (-12,0; 0,8)	0,0 (-2,0; 0,6)
UE, n (%)	15 (100)	5 (100)
SUE, n (%)	8 (53)	3 (60)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	0	0
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	0

<sup>1)</sup> Basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina.

<sup>2)</sup> Basierend auf den Tagebuchdaten des Patienten.

<sup>3)</sup> Basierend auf den vom Prüfarzt verschriebenen Volumina und den Tagebuchdaten des Patienten.

## Referenzen

1. **Brockhaus AC, Grouven U, Bender R.** Performance of the Peto odds ratio compared to the usual odds ratio estimator in the case of rare events. *Biom J* 2016.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Revestive: European public assessment report EMEA/H/C/002345 [online]. 07.08.2012. London (GBR): EMA. [Zugriff: 14.09.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002345/WC500132928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002345/WC500132928.pdf).
3. **European Medicines Agency (EMA).** Revestive: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002345/II/0020 [online]. 26.05.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 14.09.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002345/WC500211148.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002345/WC500211148.pdf).
4. **International Council for Harmonisation (ICH).** Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population: ICH harmonised tripartite guideline; E11; current Step 4 version [online]. Genf (SUI): ICH; 2000. [Zugriff: 28.09.2016]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf).
5. **Riemann J, Fischbach W, Galle P, Mössner J (Eds.)** Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis; Band 1: Intestinum. Stuttgart: Georg Thieme; 2010.