

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven
Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine
konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie
unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen
haben oder nicht mehr darauf ansprechen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	21
4.2.1 Fragestellung.....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	62
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	96
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	97
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	97
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	100

4.3.1.3.1.2	Klinische Remission – RCT	102
4.3.1.3.1.3	Steroidfreie klinische Remission – RCT	105
4.3.1.3.1.4	Klinisches Ansprechen – RCT	107
4.3.1.3.1.5	Mukosaheilung – RCT.....	110
4.3.1.3.1.6	Stuhlfrequenz (SFS) – RCT.....	113
4.3.1.3.1.7	Rektale Blutung (RBS) – RCT	116
4.3.1.3.1.8	Imperativer Stuhldrang – RCT	119
4.3.1.3.1.9	Abdominalschmerzen – RCT	122
4.3.1.3.1.10	Hospitalisierung – RCT	125
4.3.1.3.1.11	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) – RCT	129
4.3.1.3.1.12	Verträglichkeit – RCT	133
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	148
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	150
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	151
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	151
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	151
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	151
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	152
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	152
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	154
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	154
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	155
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	155
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	155
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	156
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	156
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	157
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	157
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	158
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	158
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	158
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	159
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	159
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	160
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	160
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	161
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	161
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	163
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	173
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	173
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	173

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	174
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	174
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	174
4.6	Referenzliste.....	175
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		184
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		188
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		190
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		191
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		195
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		198

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	14
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	24
Tabelle 4-3: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Risankizumab	34
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Induktionsstudie RCT INSPIRE ..	74
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Induktionsstudie RCT INSPIRE ..	76
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Erhaltungsstudie RCT COMMAND	79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Erhaltungsstudie RCT COMMAND	81
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer (in Tagen) in der Induktionsstudie RCT INSPIRE und der Erhaltungsstudie RCT COMMAND	85
Tabelle 4-16: Patientenstatus in der Induktionsstudie RCT INSPIRE und der Erhaltungsstudie RCT COMMAND	85
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-19: Operationalisierung der Gesamtmortalität	100

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-21: Operationalisierung der klinischen Remission	102
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-23: Ergebnisse für klinische Remission aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-24: Operationalisierung der steroidfreien klinische Remission	105
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für steroidfreie klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-26: Ergebnisse für steroidfreie klinische Remission aus der RCT COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-27: Operationalisierung des klinischen Ansprechens	107
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinisches Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-29: Ergebnisse für klinisches Ansprechen aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Mukosaheilung.....	110
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mukosaheilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Mukosaheilung aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Stuhlfrequenz	113
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stuhlfrequenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Stuhlfrequenz ($SFS \leq 1$) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-36: Operationalisierung der rektalen Blutung.....	116
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rektale Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-38: Ergebnisse für rektale Blutung ($RBS = 0$) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-39: Operationalisierung des imperativen Stuhldrangs	119
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für imperativer Stuhldrang in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-41: Ergebnisse für imperativer Stuhldrang = 0 aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-42: Operationalisierung der Abdominalschmerzen	122
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abdominalschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Abdominalschmerzen (Schmerzfreiheit) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-45: Operationalisierung der Hospitalisierung	125
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Hospitalisierung aus der RCT INSPIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Hospitalisierung aus der RCT COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-49: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore).....	129
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-51: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-52: Operationalisierung der Verträglichkeit	133
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-54: Ergebnisse für UE-Gesamtraten aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE nach SOC und PT (in ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-57: Ergebnisse für UESI jeglichen Schweregrads aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	149
Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	149
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	152
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	152
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	153
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	153
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	153
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	156

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	156
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	156
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	157
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	159
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-71: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	165
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	173
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	196
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	199

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BMI	Body Mass Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CHO	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CU	Colitis ulcerosa
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FC	Fäkales Calprotectin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein (High Sensitivity C-Reactive Protein)
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Inzidenzrate
IRD	Inzidenzratendifferenz
IRT	Interaktives Response Technologie System
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	Intravenös
JAK	Januskinase
k. A.	Keine Angabe

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LS MW	Least-Squares Mittelwert
MACE	Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events)
MAR	Missing-at-Random
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MES	Mayo Endoscopic Subscore
MI	Multiple Imputation
Min	Minimum
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie/Anzahl Patienten mit Ereignis
NMSC	Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer)
NRI-MI	Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q4W	Alle vier Wochen
Q8W	Alle acht Wochen
RBS	Rectal Bleeding Score
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz Ratendifferenz
RTB-MI	Multiple Imputation Incorporating Return-to-Baseline
S1P	Sphingosin 1-Phosphat
SA	Safety Analysis
SAP	Statistischer Analyseplan
s.c.	Subkutan

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SFS	Stool Frequency Score
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

Das in diesem Text gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier sollen das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab (Skyrizi®) bewertet werden.

Risankizumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Für die frühe Nutzenbewertung von Risankizumab wird zwischen den folgenden Teilpopulationen differenziert:

- Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.
- Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medical Database) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Dabei wurde für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov>), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO, <https://apps.who.int/trialsearch/>) sowie im EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Da in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde keine Suche im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce

(<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) sowie auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) durchgeführt. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Population A: Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod Population B: Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)	E3	Andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der Fachinformation	A3	ZVT gemäß G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Mirikizumab in der gleichen Indikation

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	Mindestens 52 Wochen	E6	Weniger als 52 Wochen	A6	Mindeststudien-dauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister ^b	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CU: Colitis ulcerosa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TNF: Tumornekrosefaktor; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; Verfo: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Da bei der Suche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien mit Risankizumab und einer der benannten ZVT identifiziert werden konnten, werden die Ergebnisse der Zulassungsstudien aus Gründen der klinischen Relevanz und Transparenz dargestellt. Die Darstellung des medizinischen Nutzens erfolgt daher anhand der zwei placebokontrollierten RCT, der Induktionsstudie INSPIRE und der Erhaltungsstudie COMMAND. Durch die Darstellung sowohl der Induktionsstudie als auch der Erhaltungsstudie wird der komplette Behandlungsverlauf, welcher dem Versorgungsalltag der Patienten mit CU entspricht, abgebildet. Für die Studie INSPIRE, welche eine Phase IIb und eine Phase III umfasst, werden im Dossier Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu Woche 12 aus der Phase-III-Studie (Substudie 2) dargestellt. Bei der noch laufenden Studie COMMAND erfolgt die Darstellung der bereits abgeschlossenen Substudie 1 mit Ergebnissen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu Woche 52.

Für die Studie INSPIRE wird somit der Datenschnitt zum 12. Mai 2023 herangezogen, für die Studie COMMAND der Datenschnitt zum 30. März 2023. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird die adjustierte Risikodifferenz (RD) mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert angegeben. Für den Endpunkt Hospitalisierung wird die Ratendifferenz (RD, INSPIRE) bzw. die Inzidenzratendifferenz (IRD, COMMAND) angegeben. Für stetige Endpunkte werden Mittelwertdifferenzen (MWD) mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert betrachtet. Verträglichkeitsendpunkte werden deskriptiv berichtet.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, entfällt die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement in Anhang 4-E. Angaben zu Design und Methodik der dargestellten Studien finden sich jedoch in Abschnitt 4.3.1.

Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente werden bewertet und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Klinische Remission

Für Patienten mit CU stellt das Erreichen einer klinischen Remission eines der primären Therapieziele dar. Hierbei ist sowohl ein möglichst schnelles Erreichen als auch eine langfristige Erhaltung der Remission entscheidend, um eine signifikante Minderung der enormen physischen und psychosozialen Belastungen der Patienten zu erreichen. Die Ergebnisse zur klinischen Remission, erhoben mittels des Adaptierten Mayo Scores, zeigen bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn statistisch signifikante Vorteile für Risankizumab. Der signifikante und nachhaltige Vorteil wurde zudem mittels der Daten der Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 der Erhaltung (d. h. zu Woche 64 nach Therapiebeginn) bestätigt. Die Behandlung mit Risankizumab führt demnach bei Patienten innerhalb kurzer Zeit zum

Erreichen einer klinischen Remission, die auch langfristig aufrechterhalten wird. Somit wird eine nachhaltige Krankheitskontrolle ermöglicht.

Steroidfreie klinische Remission

In der Behandlung der CU besteht für die Patienten ein großer Bedarf für steroidsparende, remissionserhaltende Therapien, da systemische Steroide in der Langzeittherapie zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Die Ergebnisse zur steroidfreien klinischen Remission zu Woche 52 der Erhaltung zeigten deutlich, dass durch eine Risankizumab-Behandlung eine anhaltende Krankheitskontrolle, auch ohne den Einsatz von Kortikosteroiden, erreicht wurde. Es erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab eine steroidfreie klinische Remission als unter Placebo. Durch die Behandlung mit Risankizumab können diese Patienten somit eine anhaltende Kontrolle ihrer Erkrankung ohne den Einsatz von systemischen Steroiden erreichen, wodurch die gravierenden Nebenwirkungen einer Steroidtherapie vermieden werden.

Klinisches Ansprechen

Das klinische Ansprechen von CU-Patienten kann mittels des Adaptierten Mayo Scores gemessen werden und erlaubt so eine zusammenfassende Beurteilung der klinischen Symptome (Stuhlfrequenz und rektale Blutungen) und der endoskopischen Ausdehnung der Entzündungsreaktion, wodurch das Gesamtbild der Krankheitsaktivität charakterisiert wird. Die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen zeigten durchweg Vorteile zugunsten von Risankizumab. So erreichten sowohl zu Woche 12 nach Therapiebeginn als auch zu Woche 52 der Erhaltung signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab ein klinisches Ansprechen als unter Placebo. Diese anhaltende Linderung der belastenden Symptome zusammen mit der Verbesserung des endoskopischen Erscheinungsbilds stellt eine relevante Verbesserung des Krankheitsverlaufs durch die Behandlung mit Risankizumab dar.

Mukosaheilung

Die CU wird pathophysiologisch durch eine chronische Entzündung der Darmmukosa verursacht, daher stellt die Mukosaheilung das übergeordnete Ziel der Behandlung der CU dar. Die Mukosaheilung korreliert mit der Remissionserhaltung und geht mit einer Reduktion von Komplikationen, Hospitalisierungen und krebserzeugender Mortalität sowie einer verbesserten Lebensqualität der Patienten einher. Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn statistisch signifikant mehr Patienten eine Mukosaheilung (beurteilt anhand der endoskopischen Verbesserung) als unter Placebo. Dieser Effekt war nachhaltig und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung. Für die Patienten wird somit eine deutliche Verbesserung des Krankheitsverlaufs erreicht, da durch die mukosale Heilung weitere Schädigungen des Darms verhindert werden können.

Hauptsymptomatik (Stuhlfrequenz, rektale Blutungen, imperativer Stuhldrang und Abdominalschmerzen)

Ein häufiger und schwer kontrollierbarer Stuhldrang sowie Diarrhoe sind die primären Symptome der CU. Des Weiteren zählen rektale Blutungen, imperativer Stuhldrang und abdominale Schmerzen zu den Hauptsymptomen von CU-Patienten. Diese Symptome stellen

eine starke Belastung der Patienten dar; sie bedingen eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und tragen somit u. a. zur eingeschränkten sozialen Teilhabe und der Entwicklung einer Depression bei. Die Linderung der Hauptsymptomatik, idealerweise bis zum vollständigen Ausbleiben der Symptome, stellt daher ein wichtiges Therapieziel dar. Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten sowohl zu Woche 12 nach Therapiebeginn als auch zu Woche 52 der Erhaltung statistisch signifikant mehr Patienten eine Linderung ihrer Hauptsymptome als unter Placebo. Dies zeigte sich anhand einer Reduktion der Stuhlfrequenz (Stool Frequency Score [SFS] ≤ 1 , d. h. nicht mehr als 2 Stuhlgänge mehr als normal pro Tag), des Ausbleibens von rektalen Blutungen (Rectal Bleeding Score [RBS] = 0) bzw. imperativem Stuhldrang sowie dem Erreichen von Schmerzfreiheit. Die Behandlung mit Risankizumab ermöglicht somit einer Vielzahl der Patienten eine Linderung bis hin zur vollständigen Befreiung von der belastenden Hauptsymptomatik der CU. Somit kann eine erhebliche Reduktion physischer und psychischer Belastungen von CU-Patienten sowie eine immense Verbesserung ihrer Lebensqualität erreicht werden.

Hospitalisierung

Im Langzeitverlauf geht CU oft mit irreversiblen Schädigungen des Darms und Komplikationen einher, die häufig in Hospitalisierungen resultieren. Komplikationen, die zur Hospitalisierung führen, stellen eine starke Einschränkung des Alltags dar und resultieren in physischer und psychischer Belastung sowie einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Unter Risankizumab traten zu Woche 12 nach Therapiebeginn bei statistisch signifikant weniger Patienten CU-bedingte Hospitalisierungen auf als unter Placebo. Ebenso zeigte sich ein numerischer Vorteil bezüglich der CU-bedingten Hospitalisierung für Risankizumab zu Woche 52 der Erhaltung. Durch die Behandlung mit Risankizumab verringert sich somit der Anteil an Patienten mit CU-bedingter Hospitalisierung, was einer Reduktion der krankheitsbedingten Belastung der Patienten entspricht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die CU kann weitreichende und schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben. Mit zunehmender Ausdehnung der mukosalen Entzündung und steigender Krankheitsaktivität wird die Lebensqualität von Patienten enorm eingeschränkt. Daher ist eine Verbesserung der Lebensqualität von hoher Relevanz für Patienten mit CU. Bei der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Risankizumab gegenüber Placebo, sowohl zu Woche 12 nach Therapiebeginn als auch zu Woche 52 der Erhaltung. Die Behandlung mit Risankizumab erfüllt somit das Ziel der Optimierung und langfristigen Verbesserung der Lebensqualität von CU-Patienten.

Verträglichkeit

Bezüglich der Verträglichkeit zeigt sich ein sehr positives Sicherheitsprofil von Risankizumab, mit geringeren Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE als unter Placebo sowie vergleichbaren Ergebnissen bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, und UE von speziellem Interesse (UESI). Diese Ergebnisse in der Indikation CU bestätigen die bereits bekannten Daten zur guten Verträglichkeit von

Risankizumab in den bisher zugelassenen Anwendungsgebieten Plaque Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und Morbus Crohn. Die sehr gute Verträglichkeit von Risankizumab unterstreicht den Stellenwert dieser neuen Therapieoption für CU-Patienten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Risankizumab ist ein neuer selektiver Interleukin (IL)-23-Inhibitor, dessen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil in der Indikation CU in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht wurde. In den pivotalen Phase-III-Studien INSPIRE (Induktionsstudie) und COMMAND (Erhaltungsstudie) wurde jeweils im Vergleich zu Placebo eine signifikant bessere, schnell eintretende und langanhaltende Wirksamkeit von Risankizumab, sowie eine sehr gute Verträglichkeit verzeichnet.

Die Studienergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Risankizumab zu einer **frühen klinischen Remission** (Woche 12 nach Therapiebeginn) führt, was einen raschen Wirkeintritt und somit eine schnelle Reduktion der Krankheitsaktivität widerspiegelt. Zudem führt die Therapie mit Risankizumab bei vielen Patienten zu einer **anhaltenden klinischen Remission** (Woche 52 der Erhaltung) und somit einer Langzeitkontrolle der Erkrankung. Die Ergebnisse zur **steroidfreien klinischen Remission** zeigen zudem deutlich, dass unter einer Risankizumab-Therapie das Erreichen einer klinischen Remission ohne den Einsatz von Steroiden für viele Patienten möglich wird. Dies stellt eine patientenrelevante und wichtige Verbesserung dar, da dadurch das Risiko von gravierenden steroidassoziierten Nebenwirkungen verringert werden kann. Ebenso bestätigen die Ergebnisse zum **klinischen Ansprechen**, dass die Behandlung mit Risankizumab einem Großteil der Patienten eine schnelle und anhaltende Linderung der belastenden Symptome ermöglicht.

Darüber hinaus wurden zu beiden primären Analysezeitpunkten unter Risankizumab statistisch signifikante Vorteile bezüglich der endoskopischen Verbesserung erreicht, die zur Beurteilung der **Mukosaheilung** herangezogen wird. Die Ergebnisse zeigen, dass es durch eine Behandlung mit Risankizumab bei vielen Patienten zu einer rasch eintretenden und nachhaltigen Heilung der Mukosa kommt. Somit kann mithilfe von Risankizumab die pathophysiologische Ursache der Erkrankung behandelt werden, sodass sich die Prognose der Patienten deutlich verbessert. Der Einfluss einer Risankizumab-Therapie auf die stark belastende **Symptomatik** der CU-Patienten wurde mithilfe mehrerer Endpunkte erfasst, um das breite Spektrum der relevanten Symptome abbilden zu können. Hier zeigten sich unter Risankizumab deutliche Verbesserungen bezüglich der Hauptsymptome der CU: erhöhte **Stuhlfrequenz, rektale Blutungen, imperativer Stuhldrang und Abdominalschmerzen**. Positive Effekte wurden bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn erreicht und zeigten sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung, sodass von einem nachhaltigen Effekt ausgegangen werden kann. Die Behandlung mit Risankizumab führt durch die Reduktion der Symptomlast zu einer Linderung der physischen und psychischen Belastung der Patienten und in der Folge zu einer Verbesserung ihrer Lebensqualität. Auch die Anzahl der Patienten mit einer CU-bedingten **Hospitalisierung** kann durch die Behandlung mit Risankizumab verringert werden, was ebenfalls einer

Reduktion der krankheitsbedingten Belastung, z. B. durch Komplikationen oder irreversible Schädigungen des Darms, entspricht.

Zudem kann unter der Therapie mit Risankizumab eine signifikante **Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**, gemessen anhand des krankheitsspezifischen IBDQ-Fragebogens, erzielt werden. Dieser Effekt wurde in den Studien sowohl zu Woche 12 nach Therapiebeginn als auch zu Woche 52 der Erhaltung beobachtet, entsprechend den in den Wirksamkeitsendpunkten gezeigten schnell eintretenden und langanhaltenden Verbesserungen durch die Risankizumab-Therapie.

Im Rahmen der Untersuchungen zur **Verträglichkeit** wurden im Vergleich zwischen der aktiven Therapie mit Risankizumab und Placebo keine wesentlichen Unterschiede beobachtet. Somit zeigte sich, in Übereinstimmung mit den bereits bekannten Verträglichkeitsdaten zu Risankizumab in anderen zugelassenen Anwendungsgebieten, ein sehr positives Sicherheitsprofil.

Insgesamt zeigen die Studienergebnisse deutliche positive Effekte zugunsten von Risankizumab bezüglich aller **patientenrelevanten Therapieziele**. Gleichzeitig bietet Risankizumab ein **bestätigtes, sehr gutes Sicherheitsprofil** und ist daher von erheblichem Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit CU. Da viele Patienten bisher unter einer unzureichenden Kontrolle ihrer Erkrankung leiden und die Therapieziele in vielen Fällen noch nicht erreicht werden können, stellt Risankizumab eine wertvolle neue Therapieoption zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in der CU dar.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (1).

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Patientenpopulation

Risankizumab (Skyrizi®) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (1).

Für die frühe Nutzenbewertung ergeben sich für Risankizumab gemäß den Vorgaben des G-BA die folgenden zwei Fragestellungen bzw. Patientenpopulationen (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.1.1):

- Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.
- Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Risankizumab. Bei Risankizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des Zytokins IL-23 bindet. Die empfohlene Induktionsdosis beträgt 1.200 mg intravenös (i.v.) zu Woche 0, 4 und 8. Ab Woche 12 und danach alle 8 Wochen basiert die empfohlene Erhaltungsdosis auf dem individuellen Ansprechen der Patienten. Eine Dosis von 180 mg subkutan (s.c.) wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion eine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde. Eine Dosis von 360 mg s.c. wird für Patienten empfohlen, bei denen nach der Induktion keine ausreichende Verbesserung der Krankheitsaktivität festgestellt wurde (1).

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Risankizumab für die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen folgende ZVT (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.1.1):

- Population A:
Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod
- Population B:
Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Risankizumab erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte.

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Es wurden keine Studien mit Risankizumab und einer der benannten ZVT identifiziert. Die Darstellung des medizinischen Nutzens erfolgt anhand von zwei placebokontrollierten RCT, der Induktionsstudie INSPIRE und der Erhaltungsstudie COMMAND. Die Induktionsstudie wird der Vollständigkeit halber zusätzlich zur Erhaltungsstudie dargestellt, um den kompletten Behandlungsverlauf und den Versorgungsalltag in der Indikation CU abzubilden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt mit der ZVT vergleichenden RCT durchgeführt. Es wurden keine Suchen für indirekte Vergleiche oder weitere Untersuchungen durchgeführt. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Population A: Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod Population B: Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)	E3	Andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der Fachinformation	A3	ZVT gemäß G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Mirikizumab in der gleichen Indikation (2)
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	Mindestens 52 Wochen	E6	Weniger als 52 Wochen	A6	Mindeststudien-dauer gemäß G-BA-Beratung (3)
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister ^b	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Website offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CU: Colitis ulcerosa; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TNF: Tumornekrosefaktor; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede

einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <http://www.clinicaltrialsregister.eu>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov>), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<https://apps.who.int/trialsearch/>) sowie im EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Da in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde keine Suche im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen.

Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Da in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde keine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche und der Studienregistersuche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, entfällt die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien gemäß CONSORT-Statement in Anhang 4-E. Angaben zu Design und Methodik der dargestellten Studien finden sich jedoch in Abschnitt 4.3.1.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Alter (Mittelwert mit Standardabweichung; 18 – < 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Gewicht (kg) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Größe (cm) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Body Mass Index (BMI) (Mittelwert mit Standardabweichung; Untergewicht < 18,5 kg/m², Normalgewicht $\geq 18,5$ – < 25 kg/m², Übergewicht ≥ 25 – < 30 kg/m², Adipös ≥ 30 kg/m²)
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanisch-indianisch/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/weitere pazifische Inselbewohner, asiatisch, multiple)
- Ethnie (Hispanoamerikaner/Latino, Nichthispanoamerikaner/Nichtlatino)
- Raucherstatus (Raucher, Ex-Raucher, Nichtraucher, unbekannt)
- Alkoholkonsum (momentan, früher, nie, unbekannt)
- Region (Nordamerika, Süd-/Mittelamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, andere)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar, folgende Charakteristika dargestellt:

- Körpertemperatur (°C) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- IBDQ (Mittelwert mit Standardabweichung; IBDQ-Gesamtscore, IBDQ-Subscores)
- Adaptierter Mayo Score (Mittelwert mit Standardabweichung; ≤ 7 , > 7)
- Partieller Mayo Score (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Stuhlfrequenz (SFS, Subscore des Mayo Scores) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Rektale Blutung (RBS, Subscore des Mayo Scores) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Endoskopischer Subscore des Mayo Scores (Mayo Endoscopic Subscore, MES) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Hochsensitives C-reaktives Protein (High Sensitivity C-Reactive Protein, hsCRP) (mg/l) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Dauer der Erkrankung (Jahre) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Fäkales Calprotectin (FC) (mg/kg) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Albuminwert (g/l) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Ausdehnung der Erkrankung (Linksseitencolitis, Pankolitis, Proktitis)
- Vorliegen einer Pankolitis zu Baseline (ja, nein)
- Erreichen einer klinischen Remission nach Adaptiertem Mayo Score zu Beginn der Erhaltungstherapie (ja, nein)

Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:

- Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja, nein)
- Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline (ja, nein)
- Behandlung mit Aminosalicylaten zu Baseline (ja, nein)
- Behandlung mit TNF-Inhibitoren zu Baseline (ja, nein)
- Behandlung mit Biologika zu Baseline (ja, nein)

- Intoleranz oder unzureichendes Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) (ja, nein)
- Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener fortgeschrittener zielgerichteter Therapien (Advanced Therapies) (0, 1, 2, > 2)
- Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Biologikatherapien der CU in der Population mit Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) (0, 1, 2, > 2)
- Letzte i.v. Risankizumab-Dosis in der Induktionstherapie (600 mg, 1.200 mg, 1.800 mg)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Risankizumab werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-3: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Risankizumab

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Todesfälle (jeglicher Ursache) zu Woche 12 und 52 Betrachtung im Rahmen der UE
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit klinischer Remission mittels Adaptiertem Mayo Score zu Woche 12 und 52 • Anteil der Patienten mit steroidfreier klinischer Remission zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen mittels Adaptiertem Mayo Score zu Woche 12 und 52 • Anteil der Patienten mit Mukosaheilung (endoskopische Verbesserung) zu Woche 12 und 52 • Anteil der Patienten mit einem SFS ≤ 1 zu Woche 12 und 52 • Anteil der Patienten mit einem RBS = 0 zu Woche 12 und 52 • Anteil der Patienten ohne imperativen Stuhldrang zu Woche 12 und 52 • Anteil der Patienten ohne Abdominalschmerzen zu Woche 12 und 52 • Anteil der Patienten mit CU-bedingter Hospitalisierung zu Woche 12 und 52

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des IBDQ-Gesamtscores zu Woche 12 und 52 gegenüber der Erhebung zu Baseline
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> UE (Gesamtrate) SUE (Gesamtrate) Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtrate) UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> Gesamtrate Nach SOC/PT UE, die zum Tod führten (Gesamtrate) UE in ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm nach SOC/PT UESI
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CU: Colitis ulcerosa; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; RBS: Rectal Bleeding Score; SFS: Stool Frequency Score; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Bei der CU handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die in der Regel nicht lebensbedrohlich ist (4). Daher ist die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt in dieser Indikation nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung der UE berichtet.

Operationalisierung

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf allen Todesfällen, die im Zusammenhang mit oder auch unabhängig von UE aufgetreten sind. Es erfolgt zusätzlich eine narrative Beschreibung der Todesfälle.

Morbidität

Klinische Remission mittels Adaptiertem Mayo Score

Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist die Anwendung klinischer und/oder endoskopischer Scores zur Messung der Entzündungsaktivität angezeigt, um ein Therapieansprechen zu quantifizieren und patientenindividuelle Krankheitsverläufe zu objektivieren. Dies ist hilfreich, um die Therapie rechtzeitig zu eskalieren und Darmschädigungen vorzubeugen (5). Hierfür stehen zahlreiche Scores zur Verfügung, welche im Rahmen von klinischen Studien in der Indikation CU häufig zur Beurteilung der Krankheitsaktivität erhoben werden (4-7). Der meist verwendete Score ist dabei der aus mehreren Subscores zusammengesetzte Mayo Score. Es stehen zwei Varianten zur Verfügung,

die sich lediglich in einem Subscore unterscheiden: der Mayo Gesamtscore und der Adaptierter Mayo Score (5, 6, 8). Die verwendeten Scores sollten gemäß den europäischen Leitlinien sowohl Anzeichen und Symptome erfassen, als auch eine endoskopische Beurteilung einschließen (4, 6). Die klinische Remission wird in der aktuellen europäischen Leitlinie dementsprechend als das allumfassende Ausbleiben der Hauptsymptomatik sowie einer endoskopischen Mukosaheilung definiert (9). Diese Anforderungen werden durch den Adaptierten Mayo Score erfüllt, da die entsprechenden Parameter durch die enthaltenen Subscores abgedeckt werden.

Operationalisierung

Der Adaptierte Mayo Score besteht aus drei Subscores, welche aus Sicht von Patienten und behandelnden Ärzten die wichtigsten Krankheitsdomänen umfassen: rektale Blutungen (Rectal Bleeding Score, RBS), Stuhlfrequenz (Stool Frequency Score, SFS), und endoskopisches Erscheinungsbild (Mayo Endoscopic Subscore, MES) (6, 10). Jede dieser Domänen wird durch ein Scoring System hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung, beginnend bei 0 (normal/keine Beschwerden) bis 3 (starke Beschwerden), kategorisiert, was insgesamt einen Gesamtscore von 0 bis 9 Punkten ergibt (10). Höhere Werte bilden einen schwereren Krankheitsverlauf ab. Die klinische Remission mittels Adaptiertem Mayo Score ist definiert als ein $SFS \leq 1$ und nicht höher als der Ausgangswert, ein RBS von 0 und ein MES von ≤ 1 ohne Anzeichen von Friabilität.

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit klinischer Remission nach Adaptiertem Mayo Score zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase berichtet.

Patientenrelevanz

Eine Reduktion des Adaptierten Mayo Scores korreliert nachweisbar direkt mit einer vom Patienten wahrnehmbaren Verbesserung der Krankheitsaktivität in Bezug auf unterschiedliche Domänen der Erkrankung (11). Die Patientenrelevanz der durch den Adaptierten Mayo Score messbaren Veränderung der Krankheitsaktivität wird zudem dadurch unterstrichen, dass zwei der Kriterien (Stuhlfrequenz und rektale Blutungen) direkt durch den Patienten selbst berichtet werden. Die Domäne endoskopisches Erscheinungsbild zeigte eine sehr starke direkte Korrelation mit diesen patientenberichteten Domänen und ist daher ebenfalls als patientenrelevant einzustufen (12). Des Weiteren konnte eine höhere Krankheitsaktivität gemessen mit dem Adaptierten Mayo Score direkt korreliert werden mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Auftreten akuter Krankheitsschübe (12). Darüber hinaus stellt ein auffallendes endoskopisches Erscheinungsbild (gemessen durch den MES) und damit eine persistierende mukosale Entzündung ein erhebliches Risiko für den Patienten dar, hospitalisiert zu werden und erneute Schübe zu erleben. Eine Verbesserung des MES ist daher als patientenrelevant zu betrachten (13).

Validität

Der Mayo Score ist, mitunter aufgrund seiner Einfachheit, das meist verwendete Messinstrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit CU, welches in allen großen Studien in der Indikation auf Empfehlung der EMA eingesetzt wird (4-6, 14). Der Mayo Score wird daher als standardisiertes, von internationalen Zulassungsbehörden anerkanntes Instrument angesehen, um die Entzündungsaktivität zu messen und damit die Krankheitsaktivität der CU zu kategorisieren und die Wirksamkeit von neuen Arzneimitteln in der Indikation zu belegen (4, 7, 15).

Steroidfreie klinische Remission

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU empfehlen die deutsche S3-Leitlinie und die europäische Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden zur Induktion von klinischem Ansprechen und Remission (5, 9). Dennoch legen beide Leitlinien fest, dass die systemischen Kortikosteroide aufgrund der assoziierten schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht langfristig zur Remissionserhaltung eingesetzt werden sollen (5, 9). Daher sollte das Erreichen einer steroidfreien klinische Remission als Therapieziel der Behandlung von CU-Patienten angestrebt werden (5).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die steroidfreie klinische Remission der Anteil der Patienten mit klinischer Remission (Adaptierter Mayo Score) und keinem Steroidgebrauch für mindestens 90 Tage zu Woche 52 der Erhaltungsphase dargestellt.

Patientenrelevanz

Der Einsatz von Kortikosteroiden ist in der Remissionserhaltung nicht empfohlen, da eine Effektivität dieser in der Erhaltung der Remission nicht erwiesen und die Langzeittherapie mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden ist (5, 9). Folgende schwere Nebenwirkungen können hierbei auftreten: Hypertonie, Diabetes, Osteoporose, Katarakte und ein erhöhtes Infektionsrisiko (5, 9, 16). Bei vielen Patienten besteht zudem eine erhöhte Mortalität aufgrund der Resistenzbildung gegenüber Kortikosteroiden (17, 18). Zusätzlich kann die Einnahme von Kortikosteroiden bei Patienten mit CU zu einer Kortikosteroidabhängigkeit oder zu einem steroidrefraktären Verlauf führen (5, 19).

Trotz der mitunter gravierenden Nebenwirkungen der Kortikosteroide und fehlender Effektivität, werden diese weiterhin noch häufig zusätzlich zu den fortgeschrittenen Therapien verabreicht (20). Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist daher die steroidfreie klinische Remission ein wichtiges langfristiges Therapieziel für die Behandlung von CU-Patienten (5).

Validität

Die Validität des Endpunkts klinische Remission mittels Adaptiertem Mayo Score ist im vorherigen Abschnitt beschrieben und lässt sich auf die steroidfreie klinische Remission übertragen, da diese ebenfalls mittels Adaptiertem Mayo Score bewertet wird. Die zusätzliche Erhebung des Steroidgebrauchs erfolgt systematisch und objektiv. In klinischen Studien wird die steroidfreie klinische Remission regelmäßig als Endpunkt eingesetzt, sodass es sich um ein etabliertes Messinstrument in der CU handelt (21-23).

Klinisches Ansprechen mittels Adaptiertem Mayo Score

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist die Anwendung klinischer und/oder endoskopischer Aktivitätsindizes angezeigt, um ein Therapieansprechen zu quantifizieren und patientenindividuelle Krankheitsverläufe zu objektivieren (5). Das klinische Ansprechen nach Mayo Score gilt als direktes Maß der Wirksamkeit der Behandlung, die Erhebung im Rahmen von Zulassungstudien wird von der EMA empfohlen (4). Die Verwendung des Adaptierten Mayo Scores zur Messung des klinischen Ansprechens erlaubt eine zusammenfassende Beurteilung klinischer Symptome (Stuhlfrequenz und rektale Blutungen) und der endoskopischen Ausdehnung der Entzündungsreaktion (6, 14).

Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten berichtet, welche zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase ein klinisches Ansprechen aufweisen. Dieses ist definiert als eine Verringerung des Adaptierten Mayo Scores um ≥ 2 Punkte und einer relativen Reduktion von $\geq 30\%$ zur Baseline. Darüber hinaus ist eine Abnahme des Subscores RBS, welcher rektale Blutungen beschreibt, von ≥ 1 oder ein absoluter Wert von ≤ 1 für diesen Subscore erforderlich.

Patientenrelevanz

Aufgrund des Designs und der Einteilung in drei Krankheitsdomänen, welche Stuhlfrequenz, rektale Blutungen und endoskopisches Erscheinungsbild umfassen, charakterisiert der Adaptierte Mayo Score das Gesamtbild der Krankheitsaktivität. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion des Mayo Scores stark mit einer Verbesserung der patientenrelevanten Lebensqualität korreliert (12). Somit spiegelt eine Reduktion der Gesamtpunktzahl des Adaptierten Mayo Scores direkt eine vom Patienten wahrnehmbare Linderung der Symptomatik und Verringerung der Krankheitsaktivität wider, woraus sich die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt.

Validität

Der Mayo Score ist ein etabliertes Messinstrument zur Beurteilung des klinischen Ansprechens, welches auch von internationalen Zulassungsbehörden im Rahmen von regulatorischen Dossiers berücksichtigt und akzeptiert wird (4-6, 15). Aufgrund der einfachen Anwendbarkeit wird der Mayo Score regelmäßig in pivotalen RCT in der Indikation CU zur Beurteilung der Wirksamkeit der Prüfintervention herangezogen (6, 14).

Mukosaheilung (endoskopische Verbesserung)

Die CU wird pathophysiologisch durch eine chronische Entzündung mukosaler Zellen des Gastrointestinaltrakts verursacht, daher stellt die Heilung der Mukosa das übergeordnete Ziel der Behandlung der CU dar (5, 6, 24-26). Zahlreiche Studien bestätigen, dass eine Heilung der Mukosa mit einem günstigen klinischen Ausgang für Patienten mit CU assoziiert ist (25, 27, 28). So ist das Erreichen einer Heilung der mukosalen Entzündung mit einer verbesserten klinischen Langzeitremission, einer Reduktion des Risikos einer Kolektomie und einer Verringerung des Steroidverbrauchs assoziiert (8, 13, 29, 30). Auch in systematischen Reviews konnte diese Assoziation zwischen einer Heilung der Mukosa und der Vermeidung von CU-spezifischen Komplikationen sowie dem Erreichen einer steroidfreien Remission bestätigt werden (5, 25, 28, 29, 31). Die Mukosaheilung sollte nach den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und der EMA-Leitlinie zur Durchführung von Zulassungstudien mittels endoskopischer Kontrolle nachgewiesen werden (4-7).

Operationalisierung

Die Mukosaheilung wird in den eingeschlossenen Studien definiert als ein MES von 0 oder 1 ohne Anzeichen von Friabilität.

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit Mukosaheilung zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase berichtet.

Patientenrelevanz

In den letzten Jahren hat der Endpunkt Mukosaheilung aufgrund seiner klinischen Relevanz mehr und mehr an Bedeutung gewonnen (24, 25, 32). In vielen klinischen und pharmakologischen Studien im Anwendungsgebiet wird die Mukosaheilung als wichtiger Endpunkt erfasst (24, 32, 33). Eine Studie aus dem Jahr 2021 zeigte eine Korrelation der Mukosaheilung mit dem Erreichen einer Langzeitremission und längerer Zeitintervalle ohne einen Krankheitsrückfall (24). Außerdem ist die Mukosaheilung assoziiert mit einer Reduktion der Hospitalisierungsrate, einer Vermeidung von Komplikationen und chirurgischen Eingriffen und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten (14, 34-36). Zusätzlich ist auch das Krebsrisiko und die krebserzeugende Mortalität weitaus geringer (24, 37).

Validität

Zusammenfassend ist die endoskopische Beurteilung der Mukosaheilung ein essentieller Endpunkt, der aufgrund von Empfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien sowie der Richtlinie der EMA regelhaft in pivotalen Studien der Indikation CU erhoben wird (4-6, 24, 31). In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird explizit die große prognostische Bedeutung der Mukosaheilung im klinischen Verlauf der CU betont (5).

Stuhlfrequenz (SFS) (Subscore des Mayo Scores)

Primäre Symptome der CU umfassen rektale Blutungen, Stuhldrang, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, fäkale Inkontinenz, Fatigue, Fieber und Gewichtsverlust (5). Aufgrund des kontinuierlichen Wiederaufflammens akuter Symptome sind Patienten der CU mit starken physischen aber auch psychischen Einschränkungen konfrontiert. Ein schwer kontrollierbarer Stuhldrang und Diarrhoe bedingen Fehlzeiten am Arbeitsplatz, Arbeitslosigkeit und als finale Konsequenz soziale Isolation und die Entwicklung von Depressionen (38, 39).

Operationalisierung

Einer der Subscores zur Evaluierung der Entzündung durch den Mayo Score beschreibt die Stuhlfrequenz. Auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten wird der Schweregrad der Stuhlfrequenz kategorisiert. Während ein Score von 0 eine normale Stuhlfrequenz definiert, bildet ein Score von 1 eine gesteigerte Stuhlfrequenz von 1 bis 2 Stuhlgängen mehr als normal pro Tag ab. Bei einer Stuhlfrequenz von 3 bis 4 Stuhlgängen mehr als normal pro Tag wird ein Score von 2 definiert, ab > 5 Stuhlgängen mehr als normal pro Tag wird ein Score von 3 erhoben (12).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem SFS ≤ 1 zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase berichtet.

Patientenrelevanz

Das primäre Behandlungsziel der CU ist das Erreichen und die Stabilisierung einer klinischen Remission (5). Für einen Großteil der Patienten bedeutet dies eine Reduktion der Stuhlfrequenz, das Ausbleiben rektaler Blutungen und einer Stuhlinkontinenz sowie die Minimierung der oben angesprochenen psychischen Belastungen (10, 12). In direkter Konsequenz folgt eine signifikante Verbesserung der patientenbezogenen Lebensqualität. Daher ist das Erfassen der Stuhlfrequenz als Messparameter des Mayo Scores als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten. Im Rahmen der G-BA-Beratung zum Anwendungsgebiet wurde die Stuhlfrequenz als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA bestätigt (3).

Validität

In mehreren wissenschaftlichen Arbeiten konnte eine starke Korrelation zwischen dem Mayo Score und einzelnen Subscores der Kategorien Stuhlfrequenz und rektale Blutungen nachgewiesen werden (11, 12). Das Erfassen der Stuhlfrequenz als Messparameter des Mayo Scores erfolgt in allen pivotalen Studien der Indikation CU (5, 6, 14). Ein für einen Patienten gut kontrollierbarer Stuhldrang ist als valide zu erachten.

Rektale Blutung (RBS) (Subscore des Mayo Scores)

Rektale Blutungen gehören zur Hauptsymptomatik der CU (5), welche eine erhebliche Beeinträchtigung der patientenrelevanten Lebensqualität bedingen und somit u. a. zur eingeschränkten sozialen Teilhabe und der Entwicklung einer Depression beitragen (38, 40). Die Reduktion des Mayo Scores korreliert nachweisbar direkt mit einer vom Patienten wahrnehmbaren Verbesserung der Krankheitsaktivität und damit einhergehend mit dem übergeordneten Therapieziel der Verbesserung der Lebensqualität (5, 11).

Operationalisierung

Über das Kriterium rektale Blutungen des Mayo Scores wird die Schwere der Blutung auf einer Skala von 0 („keine Blutung“) bis 3 („Ausscheidung von Blut auch ohne Stuhl“) abgeschätzt (10). Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem RBS = 0 zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase berichtet.

Patientenrelevanz

Das Ausbleiben rektaler Blutungen als Bestandteil einer Remission, welche als primäres Ziel einer medikamentösen Therapie anzusehen ist, hat direkte Konsequenzen auf physische und psychische Belastungen, denen Patienten mit CU ausgesetzt sind (5). Hinsichtlich der patientenbezogenen Lebensqualität tritt eine immense Verbesserung durch das Ausbleiben eines der Hauptsymptome ein. Somit ist der Endpunkt rektale Blutung, erfasst als ein Kriterium des Mayo Scores, als patientenrelevant anzusehen. Im Rahmen der G-BA-Beratung zum Anwendungsgebiet wurde rektale Blutung als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA bestätigt (3). Zudem wird der Subscore RBS direkt vom Patienten beantwortet und ist daher per se als patientenrelevant zu erachten.

Validität

In allen pivotalen Studien der Indikation CU erfolgte die Dokumentation rektaler Blutungen im Zuge der Evaluation der Entzündung im Rahmen des Mayo Scores (6, 14). Dieses Messinstrument der Krankheitsaktivität wird von internationalen Zulassungsbehörden akzeptiert und von führenden Wissenschaftlern für klinische Studien in der Indikation CU empfohlen (4, 7, 15). Die Evaluation rektaler Blutungen durch ein Kriterium des Mayo Scores ist somit auch in der Indikation CU als valider Endpunkt anzusehen. Die komplette Abwesenheit von Blut im Stuhl (RBS = 0) ist als valide zu erachten.

Imperativer Stuhldrang

Imperativer Stuhldrang tritt bei mehr als 50 % der CU-Patienten auf (41, 42) und gehört damit neben einer hohen Stuhlfrequenz, Diarrhoen und Tenesmen sowie abdominalen Schmerzen zu den häufigsten Symptomen der CU (5, 7-9, 43). Ein wichtiges Therapieziel für CU-Patienten ist daher die Verringerung bzw. vollständige Vermeidung von imperativem Stuhldrang (44).

Operationalisierung

Der imperative Stuhldrang wurde in einem Patiententagebuch täglich über eine dichotome Skala mit den Antwortmöglichkeiten „ja“ oder „nein“ abgefragt. Anschließend wurde die Anzahl der Tage mit imperativem Stuhldrang über die letzten drei verfügbaren Tage innerhalb der letzten zehn Tage vor der jeweiligen Studienvisite aufsummiert (ja = 1; nein = 0). Somit konnte der Score des Items zwischen 0 und 3 Punkten betragen (45).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem Score von 0 (kein imperativer Stuhldrang) zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase dargestellt.

Patientenrelevanz

Imperativer Stuhldrang ist ein zentrales Symptom für Patienten mit CU und wird als besonders belastend eingestuft (46). Eine Untersuchung aus dem Jahr 2020 zeigte, dass imperativer Stuhldrang zu den zehn relevantesten Merkmalen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) gehört, die die Auswahl der Behandlung durch die Patienten beeinflussen (47). Häufig tritt imperativer Stuhldrang während Krankheitsschüben auf und verbessert sich abhängig vom Ansprechen auf eine Therapie (48). In einer Befragung zum Einfluss von CED auf ihren Alltag gaben dennoch 65 % der Patienten an, auch zwischen den Schüben an mindestens einem Tag pro Woche an imperativem Stuhldrang zu leiden (49).

Verschiedene Studien zeigten, dass imperativer Stuhldrang einen maßgeblichen Einfluss auf die psychische und physische Verfassung von CU-Patienten hat (41, 47, 50-52). Er wird dabei neben abdominalen Schmerzen, Fatigue und Diarrhoe von mehr als 60 % der CU-Patienten als Symptom mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität wahrgenommen (42) und wird als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Das völlige Verschwinden des imperativen Stuhldrangs, wie im vorliegenden Dossier dargestellt, ist dabei aufgrund der Bedeutung für die Patienten von besonderer Aussagekraft. Im Beratungsgespräch am 31. Juli 2017 (Beratungsanforderung: 2017-B-083) wurde imperativer Stuhldrang vom G-BA ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation CU bestätigt (3).

Validität

Die Validität des Patiententagebuch-Items zu imperativem Stuhldrang wurde von AbbVie mithilfe von qualitativen Interviews mit CU-Patienten sowie anhand einer psychometrischen Validierung unter Verwendung von Daten aus der Risankizumab-Studie INSPIRE (M16-067) untersucht. Die Patienten-Interviews bestätigten die Lesbarkeit, Verständlichkeit und Relevanz des Items. Die psychometrische Validierung ergab, dass Patienten die gesamte Skala des Items nutzten und wenig fehlende Werte auftraten. Zudem wurden die Test-Retest-Zuverlässigkeit und Konvergenzvalidität bestätigt. Die Scores konnten sowohl klinisch unterschiedliche Gruppen als auch Veränderungen der Symptomatik abbilden. Diese Ergebnisse belegen, dass das Patiententagebuch-Item ein valides Messinstrument darstellt, das zur Bewertung des Symptoms imperativer Stuhldrang geeignet ist (45).

Abdominalschmerzen

Abdominale Schmerzen treten bei etwa 40 – 50 % der CU-Patienten auf (53, 54) und gehören damit neben einer hohen Stuhlfrequenz, Diarrhoen und Tenesmen sowie imperativem Stuhldrang zu den häufigsten Symptomen der CU (5, 7-9, 43). Ein wichtiges Therapieziel für CU-Patienten ist daher die Linderung der Abdominalschmerzen, idealerweise bis zur vollkommenen Schmerzfreiheit (44).

Operationalisierung

Die Abdominalschmerzen wurden in einem Patiententagebuch täglich über eine Skala von 0 bis 3 (0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer) abgefragt. Anschließend wurde ein tagesdurchschnittlicher Mittelwert über die letzten drei verfügbaren Tage innerhalb der letzten zehn Tage vor der jeweiligen Studienvisite gebildet. Somit konnte der Score des Items zwischen 0 und 3 Punkten betragen (55).

Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit einem durchschnittlichen Score von 0 (Schmerzfreiheit) zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase dargestellt.

Patientenrelevanz

CU ist durch rezidivierende Schübe hoher Krankheitsaktivität gekennzeichnet, die häufig mit Abdominalschmerzen einhergehen (48, 53). Studiendaten zeigen zudem, dass selbst die Phasen zwischen zwei Schüben mit Abdominalschmerzen einhergehen. 62 % der Befragten gaben an, dass sie auch zwischen den Schüben an mindestens einem Tag pro Woche an Abdominalschmerzen leiden (49). Schmerzhafte Bauchkrämpfe sind einer der Hauptgründe, die zu erheblichen Fehlzeiten am Arbeitsplatz führen (49). Der chronische und unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung, mit psychisch belastenden und schmerzhaften Symptomen, ist bei den Betroffenen mit erheblichen psychosozialen Belastungen verbunden und bedeutet meist eine jahrzehntelange Beeinträchtigung aller Lebensbereiche (56).

Abdominalschmerzen, die trotz optimaler Behandlung zwischen den Schüben andauern, sind ein häufiges Problem, das die Lebensqualität und das Allgemeinbefinden von Patienten mit chronischen Darmerkrankungen beeinflusst (57). Sie werden neben Stuhldrang, Fatigue und Diarrhoe von mehr als 50 % der CU-Patienten als Symptom mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität wahrgenommen (42) und werden als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Das völlige Abklingen der Schmerzen, wie im vorliegenden Dossier dargestellt, ist dabei aufgrund der Bedeutung für die Patienten von besonderer Aussagekraft. Im Beratungsgespräch am 31. Juli 2017 (Beratungsanforderung: 2017-B-083) wurden Schmerzen vom G-BA ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation CU bestätigt (3).

Validität

Die Validität des Patiententagebuch-Items zu Abdominalschmerzen wurde von AbbVie mithilfe von qualitativen Interviews mit CU-Patienten sowie anhand einer psychometrischen Validierung unter Verwendung von Daten aus der Risankizumab-Studie INSPIRE (M16-067) untersucht. Die Patienten-Interviews bestätigten die Lesbarkeit, Verständlichkeit, Relevanz und Vollständigkeit des Items. Die psychometrische Validierung ergab, dass Patienten die gesamte Skala des Items nutzten und wenig fehlende Werte auftraten. Zudem wurden die Test-Retest-Zuverlässigkeit und Konvergenzvalidität bestätigt. Die Scores konnten sowohl klinisch unterschiedliche Gruppen als auch Veränderungen der Symptomatik abbilden. Diese Ergebnisse belegen, dass das Patiententagebuch-Item ein valides Messinstrument darstellt, das zur Bewertung des Symptoms Abdominalschmerzen geeignet ist (55).

Hospitalisierung

Im Langzeitverlauf geht CU häufig mit irreversiblen Schädigungen des Darms und Komplikationen einher, die häufig eine Hospitalisierung notwendig machen (58). Aus einer prospektiven populationsbasierten Studie (Epi-IBD-Studie) geht hervor, dass 23 % der Patienten (717 CU-Patienten aus 29 europäischen Zentren) aufgrund ihrer Erkrankung hospitalisiert werden mussten. Im Median erfolgte die erste Hospitalisierung bereits nach zehn Monaten. Eine Operation benötigten 6 % der Patienten (58). Entzündliche Darmerkrankungen wie CU stellen eine hohe Belastung für das Gesundheitssystem dar; die Gesamtkosten entstehen hauptsächlich durch die Hospitalisierungen (59).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Anzahl der Patienten mit CU-bedingter Hospitalisierung zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase dargestellt.

Patientenrelevanz

Komplikationen, die zur Hospitalisierung führen, stellen eine starke Einschränkung des Alltags dar und resultieren in physischer und psychischer Belastung. Auch die Lebensqualität der Patienten wird durch die Hospitalisierung beeinträchtigt (60). Der G-BA sieht Hospitalisierungen bereits in verschiedenen Indikationen als patientenrelevant an und zieht diese regelmäßig zur Beurteilung heran (61-66).

Validität

Die Anzahl der Patienten mit einer CU-bedingten Hospitalisierung stellt ein objektives Maß für das Auftreten von Komplikationen dar. Die krankheitsbedingte Belastung der Patienten kann mithilfe dieses Endpunkts valide erfasst und abgebildet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die CU kann weitreichende und schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben (38, 40, 67-71). Bei vielen CU-Patienten vergehen Jahre, bevor ihre Erkrankung korrekt diagnostiziert wird. Diese Patienten haben nachweislich schwere mukosale Entzündungen und ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (7, 72). Die Schwere der Erkrankung beeinflusst wiederum die Lebensqualität der Patienten. Mit zunehmender Ausdehnung der Entzündung und steigender Krankheitsaktivität wird die Lebensqualität enorm eingeschränkt (38, 40, 67-69). Eine langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. die Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist daher bei der Therapie der CU von hoher Relevanz (5, 6).

Allgemein ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ (73). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein breites Konzept dar, welches verschiedene Gesundheitsaspekte, wie beispielsweise Fatigue, körperliche Funktionalität und Emotionalität, umfasst.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Der IBDQ ist ein etablierter Fragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit CED (CU und Morbus Crohn) erfasst.

Operationalisierung

Der IBDQ umfasst 32 Fragen, welche vier untergeordnete Domänen beschreiben: Darmsymptome (10 Fragen), Sozialfunktion (5 Fragen), systemische Symptome (5 Fragen) und emotionale Funktion (12 Fragen). Jede Frage kann auf einer Skala von 1 (schlechteste Situation) bis 7 (beste Situation) bewertet werden. Die Gesamtpunktzahl reicht von 32 bis 224 Punkten, wobei eine höhere Gesamtpunktzahl eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität indiziert (74, 75). Jede untergeordnete Komponente des IBDQ wird ihrerseits anhand Gesamtpunktzahlen von 10 bis 70, 5 bis 35, 12 bis 84 und 5 bis 35 berechnet (76, 77).

Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des IBDQ-Gesamtscores zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline dargestellt.

Patientenrelevanz

Patienten mit CU sind von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen (38, 68, 69, 78). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität dieser Patienten kann mithilfe des IBDQ durch den Patienten selbst subjektiv eingeschätzt werden. Daher wird der indikationsspezifische Fragebogen IBDQ vom G-BA als grundsätzlich geeignet eingestuft, was seine Patientenrelevanz verdeutlicht (3).

Validität

Eine durch die Patienten selbst angewendete Form sowie eine Kurzform des Fragebogens wurden validiert und als valide und verlässlich eingestuft. Der Validierungsstatus des IBDQ wurde 2004 zusammengestellt und 2006 für die deutsche Version bestätigt (79, 80). Auch gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie und den Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA stellt der IBDQ ein valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit CU dar (4, 5).

Verträglichkeit

Die Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels ist ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Prüfung und umfasst UE, die bei einem Patienten nach Verabreichung des Prüfpräparats auftreten. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist grundsätzlich als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen. Jedoch sind nicht alle untersuchten UE direkt patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind. Die Patientenrelevanz zum Endpunkt Verträglichkeit wird vom G-BA verlangt und anerkannt, um den Nutzen und Schaden eines Arzneimittels abzuwägen.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden folgende UE deskriptiv zu Woche 12 der Induktionsphase und zu Woche 52 der Erhaltungsphase dargestellt:

- UE (Gesamtrate)
- SUE (Gesamtrate)
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) (Gesamtrate)
- UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate und nach Systemorganklasse [System Organ Class, SOC]/Preferred Term [PT] nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA])
- UE, die zum Tod führten
- UE in ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm nach SOC/PT

Darüber hinaus werden, um ein vollständiges Bild des Verträglichkeitsprofils von Risankizumab abbilden zu können, folgende im Prüfplan präspezifizierte UESI dargestellt:

- Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) (adjudiziert)

- Erweiterte MACE (adjudiziert)
- Schwerwiegende Infektionen
- Aktive Tuberkulose
- Opportunistische Infektionen (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster)
- Herpes Zoster
- Malignität
- Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC)
- Malignität außer NMSC
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen
- Adjudizierte anaphylaktische Reaktionen
- Hepatische Ereignisse
- Reaktionen an der Injektionsstelle

Datenschnitt

Für die Studien INSPIRE (M16-067) Substudie 2 und COMMAND (M16-066) Substudie 1 liegt zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers jeweils ein präspezifizierter Datenschnitt vor. Diese Datenschnitte werden für die Darstellung der Ergebnisse herangezogen.

- INSPIRE (M16-067) Substudie 2: 12. Mai 2023
- COMMAND (M16-066) Substudie 1: 30. März 2023

Analysezeitpunkt

Im vorliegenden Dossier werden für alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit die Analysezeitpunkte zu Woche 12 der Induktionsstudie (INSPIRE) und Woche 52 der Erhaltungsstudie (COMMAND) dargestellt. Die einzige Ausnahme bildet der Endpunkt der steroidfreien klinischen Remission, der nur zu Woche 52 der Erhaltungsstudie dargestellt wird. Eine Studiendauer von 52 Wochen entspricht den Anforderungen des G-BA bezüglich des Analysezeitpunkts an chronische Erkrankungen (3).

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten

Für die Analysen der binären Endpunkte zur Morbidität werden im vorliegenden Dossier fehlende Werte mit einer NRI-MI-Analyse (Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation) imputiert (mit Ausnahme des Endpunkts Hospitalisierung). Patienten mit fehlenden Daten aufgrund einer Infektion mit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) oder aufgrund von logistischen Einschränkungen durch die Pandemie oder den geopolitischen Konflikt in der Ukraine und den umliegenden betroffenen Regionen, werden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt. Patienten mit fehlenden Werten, die nicht in Zusammenhang mit COVID-19 oder Einschränkungen durch die Pandemie oder den Ukrainekonflikt stehen, werden für den entsprechenden Untersuchungszeitpunkt und Endpunkt als Non-Responder angesehen. Darüber hinaus werden Patienten, bei denen CU-bedingt Kortikosteroide initiiert wurden oder eine Dosierung über das individuelle Baseline-Niveau hinaus erforderlich war, bei denen eine CU-bedingte Operation nötig war oder die eine Rescue-Therapie erhielten, als Non-Responder angesehen. Für den Endpunkt Hospitalisierung werden fehlende Werte nicht imputiert. Dieses Vorgehen ist im statistischen Analyseplan (SAP) für binäre Endpunkte präspezifiziert.

Für die Analysen stetiger Endpunkte werden fehlende Werte im vorliegenden Dossier mit einer RTB-MI-Analyse (Multiple Imputation Incorporating Return-to-Baseline) imputiert. Hierbei werden potenzielle Verletzungen der Missing-at-Random (MAR)-Annahme aufgrund der Initiierung oder erhöhten Einnahme CU-bedingter Kortikosteroide, einer Rescue-Therapie oder aufgrund einer CU-bedingten Operation wie folgt adressiert: Daten werden nach einem dieser drei Ereignisse (Intercurrent Event) als fehlende Werte gekennzeichnet und alle fehlenden Werte werden mittels MI imputiert. Unter der Annahme, dass sich Wirksamkeitsdaten nach einer CU-bedingten Kortikosteroidtherapie, einer Rescue-Therapie oder nach einer CU-bedingten Operation wieder ihrem Ausgangswert angleichen, werden fehlende Angaben zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert durch einen Wert einer Normalverteilung $N(0, V_c)$ ersetzt. V_c ist hierbei die Varianz der Veränderung zu Baseline, geschätzt aus allen beobachteten Werten der entsprechenden Visite, unabhängig von den Behandlungsgruppen und unter Ausschluss der zuvor als fehlend gekennzeichneten Werte aufgrund eines Intercurrent Event. Dieses Vorgehen zum Umgang mit fehlenden Werten bei stetigen Endpunkten ist im SAP präspezifiziert.

Statistische Methoden der Hauptanalysen

Die Analyse der binären Endpunkte zur Morbidität basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren:

- INSPIRE (M16-067) Substudie 2: Intoleranz oder unzureichendes Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) (ja, nein), Steroideinnahme zu Baseline (ja, nein), und Adaptierter Mayo Score zu Baseline (≤ 7 , > 7),
- COMMAND (M16-066) Substudie 1: Intoleranz oder unzureichendes Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) zu Baseline (ja, nein), klinische Remission nach Adaptiertem Mayo Score zu Beginn der Erhaltungstherapie und letzte i.v. Risankizumab-Dosierung in der Induktionstherapie (600 mg, 1.200 mg, 1.800 mg).

Im Folgenden werden diese als entsprechende Hauptstratifizierungsvariablen bezeichnet. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird die adjustierte RD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert als Effektmaß berechnet. Die Berechnung des 95 %-KI und des Punktschätzers basiert auf der Normal-Approximation der Binomialverteilung und der p-Wert resultiert aus der Anwendung des CMH-Tests. Fehlende Werte werden für binäre Endpunkte zur Morbidität mittels NRI-MI ersetzt.

Für den Endpunkt Hospitalisierung werden die Ratendifferenz (RD, INSPIRE) sowie die Inzidenzratendifferenz (IRD, COMMAND) berichtet. Die RD ist definiert als Differenz zwischen der Ereignisrate des Risankizumab-Arms und der Ereignisrate des Placebo-Arms. Analog ist die Inzidenzratendifferenz definiert als Differenz zwischen der Inzidenzrate (IR) des Risankizumab-Arms und der IR des Placebo-Arms.

Für stetige Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit mehr als einer Post-Baseline-Messung werden MWD auf Basis eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) mit Behandlungsgruppe, Visite, der Interaktion aus Behandlung und Visite und den entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen als feste Effekte, sowie den zugehörigen Baseline-Werten als Kovariablen berechnet. Für das MMRM-Modell wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix gewählt. Für stetige Endpunkte, die ausschließlich zu einer weiteren Visite nach Baseline erhoben wurden, werden MWD mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlungsgruppe, den entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen sowie dem zugehörigen Baseline-Wert als feste Effekte berechnet. Neben Punktschätzer und 95 %-KI wird für den Behandlungsunterschied auch der zugehörige p-Wert aus dem entsprechenden MMRM-Modell bzw. ANCOVA-Modell dargestellt. Eine Ersetzung fehlender Werte wird mittels RTB-MI vorgenommen. Dies entspricht den im SAP definierten Analysen für stetige Endpunkte.

Für Analysen herangezogene Populationen

Die Auswertung der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt auf Basis der randomisierten, behandelten Patienten entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation:

- INSPIRE (M16-067) Substudie 2: ITT2-Analyseset, umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments während der Induktionsphase 1 der Substudie 2 erhalten haben.
- COMMAND (M16-066) Substudie 1: ITT1RN_A-Analyseset, umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Substudie 1 erhalten haben, nachdem sie in der Induktionsstudie INSPIRE (M16-067) Risankizumab (entweder 600 mg, 1.200 mg oder 1.800 mg) über einen Zeitraum von nur 12 Wochen erhalten haben.

Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation:

- INSPIRE (M16-067) Substudie 2: SA2-Analyseset, umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments während der Induktionsphase 1 der Substudie 2 erhalten haben.
- COMMAND (M16-066) Substudie 1: SA1RN-Analyseset, umfasst alle randomisierten Patienten, die in der Induktionsstudie INSPIRE ein Ansprechen auf Risankizumab (nach 12 oder 24 Wochen) gezeigt haben und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Erhaltungstherapie erhielten.

Alle Analysesets sind die präspezifizierten Analysesets für Auswertungen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zur Verträglichkeit der jeweiligen Studien.

Alle Tabellen enthalten jeweils die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen, bezeichnet mit N. In allen Tabellen mit Responderanalysen stellt n die Anzahl der Patienten mit Ereignis dar.

Zur Berechnung der Ergebnisse wird SAS V9.4 verwendet. Sofern nicht angegeben, wird nicht vom Standardvorgehen abgewichen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Substudien der Induktionsstudie verzichtet und nur die Phase-III-Studie der Induktion berichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Da die Studien nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da keine direkt oder indirekt vergleichende Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel und einer ZVT vorliegt, werden keine Subgruppenanalysen im vorgelegten Dossier dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^a ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^b
INSPIRE (M16-067)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen (Induktionsphase)	Risankizumab 1.200 mg i.v. Q4W Placebo
COMMAND (M16-066)	ja	ja	laufend	52 Wochen (Erhaltungsphase)	Risankizumab 180 mg s.c. Q8W Risankizumab 360 mg s.c. Q8W Placebo
a: Angaben beziehen sich auf diejenigen Therapiearme, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden. b: Weitere Informationen zu allen Therapiearmen sind in Tabelle 4-9 dargestellt. i.v.: Intravenös; Q4W: Alle vier Wochen; Q8W: Alle acht Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan					

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

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 03. Juni 2024).

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
INSPIRE (M16-067)	Kein Vergleich zur ZVT (placebokontrolliert)
COMMAND (M16-066)	Kein Vergleich zur ZVT (placebokontrolliert)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

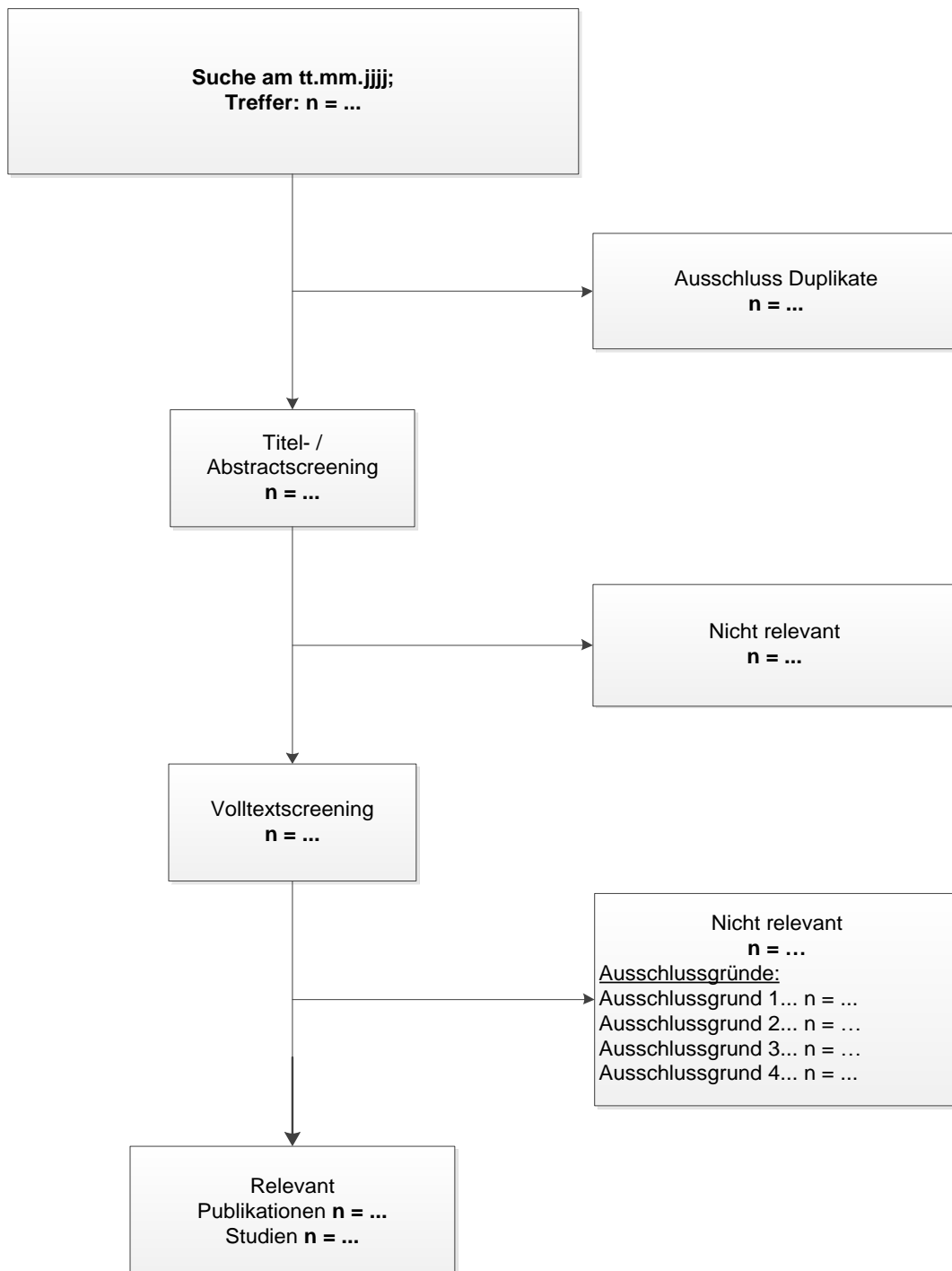


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

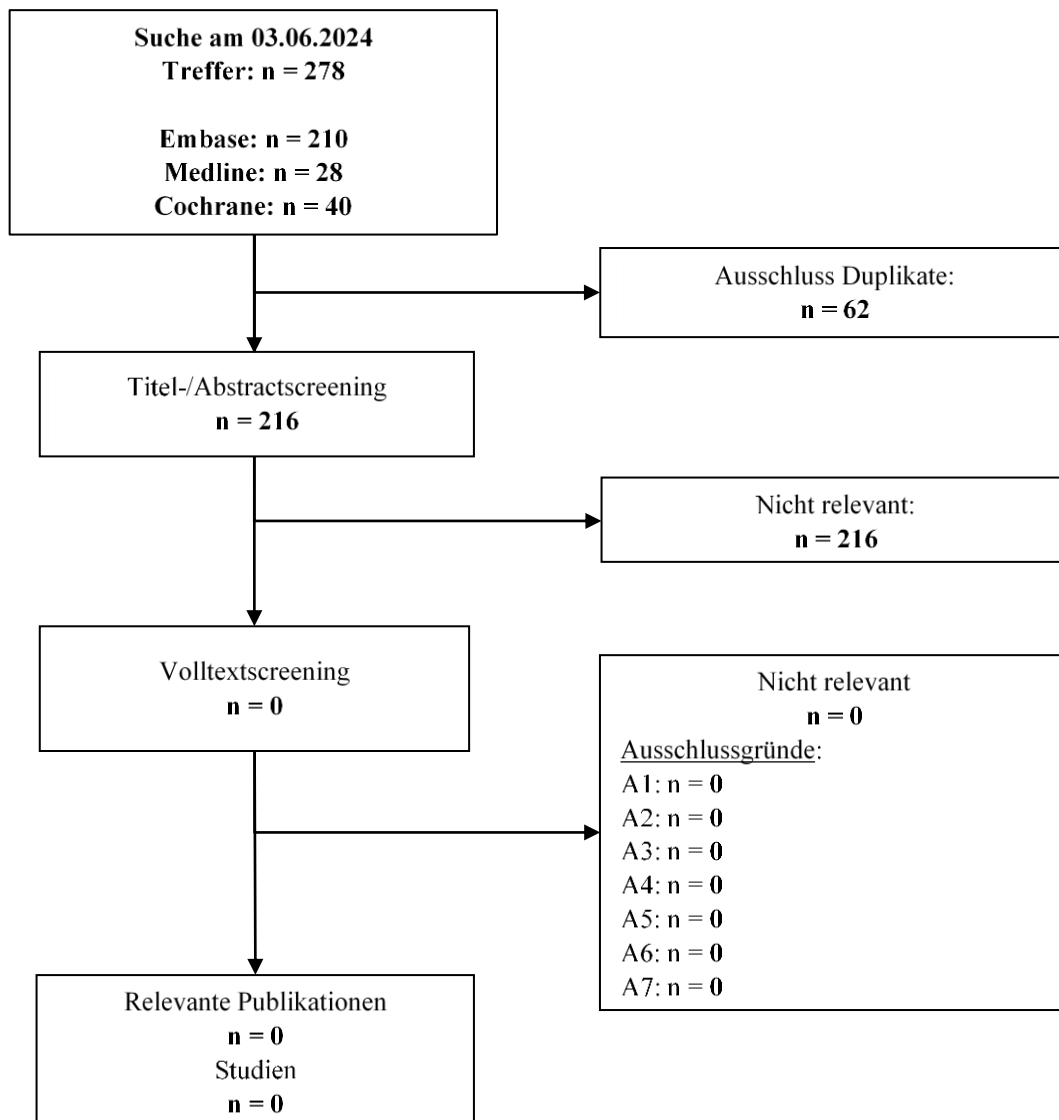


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Risankizumab fand am 03. Juni 2024 statt und erzielte insgesamt 278 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 62) verblieben 216 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden alle 216 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Eine Sichtung der Volltexte war daher nicht notwendig (Abbildung 2).

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, die gemäß Fragestellung für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine Studie identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Studienregistersuche ergab keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 03. Juni 2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine Studie identifiziert				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Da in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde keine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 03. Juni 2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
INSPIRE (M16-067)	ja	ja	nein	ja (81, 82)	ja (83-86)	ja (87)
COMMAND (M16-066)	ja	ja	nein	ja (88, 89)	ja (90-96)	ja (87)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine Studie identifiziert						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten, direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT identifiziert. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, placebokontrollierten Phase-III-Studien INSPIRE (M16-067, Induktionsstudie) und COMMAND (M16-066, Erhaltungsstudie) werden zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit einer Behandlung mit Risankizumab in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
INSPIRE (M16-067)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-IIb/III- Induktionsstudie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle oder eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) nicht oder nicht mehr adäquat angesprochen haben oder eine entsprechende Intoleranz aufwiesen	<u>Substudie 1:</u> Risankizumab 1.800 mg, Risankizumab 1.200 mg, Risankizumab 600 mg, Placebo <u>Open Label während der Dosis- Selektionsanalyse:</u> Risankizumab 1.800 mg <u>Substudie 2:</u> Risankizumab 1.200 mg (N = 652), Placebo (N = 325) <u>Verlängerte Induktionsphase Substudie 1:</u> Patienten mit unzureichendem Ansprechen nach 12 Wochen konnten für weitere	Screening: 35 Tage Behandlung: Die Behandlung erfolgte über 12 Wochen; Patienten mit unzureichendem Ansprechen nach 12 Wochen konnten für weitere 12 Wochen behandelt werden. Follow-up: 140 Tage für Patienten, die nicht in die Studie COMMAND (M16-066) übergegangen sind Studiendauer: Bis zu 45 Wochen unter Berücksichtigung von Screening, Behandlung mit möglicher verlängerter	Multizentrisch international (Ägypten, Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Korea (Republik), Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Serbien, Singapur, Slowakei, Slowenien, Südafrika, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Vereinigtes	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit klinischer Remission mittels Adaptiertem Mayo Score Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mukosaheilung • Klinisches Ansprechen • Imperativer Stuhldrang • Abdominalschmerzen • SFS ≤ 1 • RBS = 0 • CU-bedingte Hospitalisierung • IBDQ-Gesamtscore • Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			12 Wochen auf die folgenden Behandlungsarme randomisiert werden: Risankizumab 1.800 mg Risankizumab 360 mg Risankizumab 180 mg Patienten, die in Substudie 1 Placebo erhalten haben, erhielten in der verlängerten Induktionsphase der Substudie 1 Risankizumab 1.800 mg	Induktionsphase und Follow-up <u>Substudie 2:</u> Finaler Datenschnitt 23.01.2023 (Wirksamkeits- analyse) Erster Patient erste Visite: 27. November 2020 Letzter Patient letzte Visite: 12. Mai 2023 (finale Analyse zur Verträglichkeit)	Königreich, Vereinigte Staaten) Substudie 2: Zeitraum: 11/2020 – 05/2023	
			<u>Verlängerte Induktionsphase Substudie 2:</u> Patienten mit unzureichendem Ansprechen nach 12 Wochen konnten für weitere 12 Wochen auf die			

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

	<p>folgenden Behandlungsarme randomisiert werden: Risankizumab 1.200 mg Risankizumab 360 mg Risankizumab 180 mg</p> <p>Patienten, die in Substudie 2 Placebo erhalten haben, erhielten in der verlängerten Induktionsphase der Substudie 2 Risankizumab 1.200 mg</p> <p>Innerhalb des Dossiers erfolgt ausschließlich die Darstellung von Substudie 2 ohne die Phase der verlängerten Induktion (Bezeichnung in folgenden Tabellen INSPIRE).</p>
--	--

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COMMAND (M16-066)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III- Erhaltungsstudie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die zur letzten Visite ein klinisches Ansprechen in der Studie M16-067 gezeigt haben	<p><u>Substudie 1:</u> Rerandomisierte Behandlungsarme: Risankizumab 180 mg (N = 193), Risankizumab 360 mg (N = 195), Placebo (N = 196); Weitere nicht rerandomisierte Behandlungsarme: Risankizumab 180/360 mg, Placebo</p> <p><u>Substudie 2:</u> Explorative Behandlungsarme mit zwei unterschiedlichen Behandlungsregimen zur Dosisescalation nach klinischer Bewertung oder nach therapeutischer Arzneimittel- kontrolle: bis Woche 8: Risankizumab 180 mg + Placebo</p>	<p>Behandlung: Die Behandlung erfolgte über 52 Wochen; nach Abschluss der Behandlung hatten Patienten die Möglichkeit in eine offene Langzeit- Erweiterungsstudie überzugehen.</p> <p>Follow-up: 140 Tage für Patienten, die nicht in die offene Langzeit- Erweiterungsstudie übergegangen sind</p> <p>Studiendauer: Bis zu 68 Wochen unter Berücksichtigung von Behandlung und Follow-up. Die offene Langzeit- Erweiterungsstudie kann bis zu einem individuellen Follow-up von 240 Wochen oder bis</p>	<p>Multizentrisch international (Argentinien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, China, Kroatien, Ägypten, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Südkorea, Lettland, Litauen, Niederlande, Neuseeland, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Singapur, Slowakei, Slowenien, Südafrika, Spanien, Schweden, Schweiz, Taiwan, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten)</p> <p>Zeitraum: 08/2018 – laufend</p>	<p>Primärer Endpunkt der Substudie 1: Anteil der Patienten mit klinischer Remission mittels Adaptiertem Mayo Score</p> <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte der Substudie 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mukosaheilung • Klinisches Ansprechen • Imperativer Stuhldrang • Abdominal- schmerzen • SFS ≤ 1 • RBS = 0 • Steroidfreie klinische Remission • CU-bedingte Hospitalisierung • IBDQ- Gesamtscore • Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>Risankizumab 1.200 mg + Placebo, ab Woche 8: Risankizumab 180 mg</p> <p><u>Substudie 3:</u> Offene Langzeit- Erweiterungsstudie: Risankizumab 180 mg Risankizumab 360 mg</p>	<p>zum Abbruch der Studie dauern.</p> <p>Datenschnitt 30. März 2023</p> <p>Erster Patient erste Visite: 28. August 2018</p>		
			<p>Im Rahmen der Studie war der Erhalt einer Rescue- Therapie möglich.</p>			
			<p>Innerhalb des Dossiers erfolgt ausschließlich die Darstellung der rerandomisierten Behandlungsarme der Substudie 1 für die Erhaltungsphase (Bezeichnung in folgenden Tabellen COMMAND).</p>			

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Es erfolgt keine Darstellung der Substudien 2 und 3. Substudie 3 ist noch nicht abgeschlossen.			
CU: Colitis ulcerosa; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: Anzahl Patienten; RBS: Rectal Bleeding Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SFS: Stool Frequency Score						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventions-arm	Vergleichs-arm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
INSPIRE (M16-067)	Risankizumab 1.200 mg i.v.	Placebo i.v.	<ul style="list-style-type: none"> Die Studienmedikation oder Placebo wurde verblindet und i.v. jeweils über einen Zeitraum von 2 Stunden zu Woche 0, 4 und 8 verabreicht. Vorangegangene Therapien: Jegliche Medikamente und Impfstoffe, die vom Patienten während der Screening-Periode und/oder während der Studie eingenommen wurden, wurden erfasst. CU-spezifische Medikamente wie beispielsweise Kortikosteroide, Aminosalicylate, Immunsuppressiva oder CU-bezogene Antibiotika, welche 90 Tage vor Baseline verabreicht wurden, wurden ebenfalls erfasst. Eine Behandlung mit Azathioprin, Mercaptopurin oder Methotrexat wurde ebenfalls erfasst. Begleittherapie: Die Einnahme von oralen Aminosalicylaten, Immunmodulatoren und/oder CU-bezogenen Antibiotika zu Baseline musste während der Studie in gleicher Dosierung fortgesetzt werden. Patienten, die zu Baseline orale Kortikosteroide eingenommen haben, mussten die Baseline-Dosierung für die Induktionsphase aufrechterhalten. Die Dosierung von oralen Aminosalicylaten, Immunmodulatoren und/oder CU-bezogenen Antibiotika sowie oralen Kortikosteroiden konnte bei mittelschwerer bis schwerer behandlungsbedingter Toxizität verringert werden. Patienten durften nicht gleichzeitig Budesonid und Prednison (oder ein vergleichbares Medikament) innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening einnehmen. Hier bildeten Inhalatoren eine Ausnahme. Rektale Kortikosteroide waren ab 14 Tage vor dem Screening für die gesamte Studiendauer untersagt. Änderungen in der Begleittherapie wurden ab Baseline zu jeder Visite erfasst. Die Patienten sollten vor Beginn der Infusion der Studientherapie nicht routinemäßig vorbehandelt werden. Eine Vorbehandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid und Acetaminophen war nach Ermessen des Prüfarztes möglich.

Studie	Interventions- arm	Vergleichs- arm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
COMMAND (M16-066)	<p>Risankizumab 180 mg s.c.</p> <p>Risankizumab 360 mg s.c.</p>	Placebo s.c.	<ul style="list-style-type: none"> • Die Studienmedikation oder Placebo wurde verblindet und s.c. zu den Visiten verabreicht. • Rescue-Therapie: Pro Patient gab es bis zu 2 Rescue-Visiten, falls eine Rescue-Therapie gemäß Studienprotokoll angezeigt war. Im Falle einer Rescue-Therapie wurden Patienten einmalig mit Risankizumab 1.200 mg oder 1.800 mg und anschließend für die restliche Studiendauer mit Risankizumab 360 mg Q8W behandelt. • Vorangegangene Therapien: Patienten konnten zulässige Therapien der Studie INSPIRE (M16-067) fortsetzen. Sämtliche Medikamente und Impfstoffe, die bereits während der Induktionsstudien eingenommen wurden, wurden erfasst. • Begleittherapie: Patienten, die Antibiotika in einer stabilen Dosis erhalten haben, konnten diese nach Ermessen des Prüfarztes zu Beginn der Studie COMMAND (M16-066) absetzen. Patienten, die eine stabile Dosis von Aminosalicylaten oder Immunmodulatoren zu Woche 0 der Studie COMMAND (M16-066) (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE (M16-067)) erhielten, behielten diese Dosierung für den Rest der Studie bei. Die Dosierung von Aminosalicylaten oder Immunmodulatoren konnte bei mittelschwerer bis schwerer behandlungsbedingter Toxizität verringert werden. Eine Dosiserhöhung oder Initiierung einer Therapie mit CU-bezogenen Antibiotika, Aminosalicylaten, Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren war nicht zulässig. Eine rektale Therapie mit therapeutischen Einläufen oder Zäpfchen, mit Ausnahme derjenigen, die für die Endoskopie erforderlich war, eine Stuhltransplantation, die ausschließliche enterale Ernährung und die parenterale Ernährung waren verboten. Änderungen in der Begleittherapie wurden ab Woche 0 der Erhaltung zu jeder Visite erfasst. Bei Patienten unter Kortikosteroidtherapie zu Woche 0 der Erhaltung wurde ein Ausschleichen der Dosierung bis Woche 8 eingeleitet. Bei Patienten, die nach Beginn des Ausschleichens nach der Bewertung des Prüfarztes kein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen mehr zeigten, konnte die Kortikosteroiddosierung nach Ermessen des Prüfarztes wieder auf das Niveau zu Baseline der Studie INSPIRE (M16-067) angehoben werden. Patienten durften nicht gleichzeitig mit Budesonid und Prednison behandelt werden.

Studie	Interventions- arm	Vergleichs- arm	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase</i> <i>etc.</i>
			Die Patienten sollten vor Beginn der Infusion der Studientherapie nicht routinemäßig vorbehandelt werden. Eine Vorbehandlung mit Diphenhydraminhydrochlorid und Acetaminophen war nach Ermessen des Prüfarztes möglich.
CU: Colitis ulcerosa; i.v.: Intravenös; Q8W: Alle acht Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Induktionsstudie RCT INSPIRE

Merkmal	INSPIRE	
	Risankizumab 1.200 mg N = 650	Placebo N = 325
Alter, Jahre		
n (fehlende)	650 (0)	325 (0)
MW (SD)	41,8 (13,47)	42,8 (14,30)
Alter, n (%)		
≥ 18 – < 40 Jahre	313 (48,2)	147 (45,2)
≥ 40 – < 65 Jahre	299 (46,0)	153 (47,1)
≥ 65 Jahre	38 (5,8)	25 (7,7)
Geschlecht, n (%)		
männlich	385 (59,2)	201 (61,8)
weiblich	265 (40,8)	124 (38,2)

Merkmal	INSPIRE	
	Risankizumab 1.200 mg N = 650	Placebo N = 325
Gewicht, kg		
n (fehlende)	650 (0)	325 (0)
MW (SD)	72,0 (17,56)	72,7 (16,06)
Größe, cm		
n (fehlende)	647 (3)	325 (0)
MW (SD)	170,5 (9,07)	170,6 (9,15)
BMI, kg/m²		
n (fehlende)	647 (3)	325 (0)
MW (SD)	24,7 (5,29)	24,9 (5,15)
BMI, n (%)		
n (fehlende)	647 (3)	325 (0)
Untergewicht: < 18,5 kg/m ²	57 (8,8)	14 (4,3)
Normalgewicht: ≥ 18,5 – < 25 kg/m ²	310 (47,9)	168 (51,7)
Übergewicht: ≥ 25 – < 30 kg/m ²	188 (29,1)	103 (31,7)
Adipös: ≥ 30 kg/m ²	92 (14,2)	40 (12,3)
Abstammung, n (%)		
n (fehlende)	650 (0)	325 (0)
weiß	461 (70,9)	218 (67,1)
schwarz oder afroamerikanisch	12 (1,8)	7 (2,2)
amerikanisch-indianisch/Ureinwohner Alaskas	1 (0,2)	0
Ureinwohner Hawaiis/weitere pazifische Inselbewohner	0	0
asiatisch	171 (26,3)	96 (29,5)
multipel	5 (0,8)	4 (1,2)
Ethnie, n (%)		
n (fehlende)	650 (0)	325 (0)
Hispanoamerikaner/Latino	44 (6,8)	20 (6,2)
Nichthispanoamerikaner/Nichtlatino	606 (93,2)	305 (93,8)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	63 (9,8)	22 (6,9)
Ex-Raucher	156 (24,4)	85 (26,5)
Nichtraucher	421 (65,8)	214 (66,7)
unbekannt	10	4

Merkmal	INSPIRE	
	Risankizumab 1.200 mg N = 650	Placebo N = 325
Alkoholkonsum, n (%)		
momentan	215 (33,5)	103 (31,9)
früher	80 (12,5)	46 (14,2)
nie	347 (54,0)	174 (53,9)
unbekannt	8	2
Region, n (%)		
Nordamerika	70 (10,8)	34 (10,5)
Süd-/Mittelamerika	30 (4,6)	17 (5,2)
Westeuropa	168 (25,8)	82 (25,2)
Osteuropa	154 (23,7)	72 (22,2)
Asien	167 (25,7)	91 (28,0)
andere	61 (9,4)	29 (8,9)
Analysepopulation: ITT2		
BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Induktionsstudie RCT INSPIRE

Merkmal	INSPIRE	
	Risankizumab 1.200 mg N = 650	Placebo N = 325
Körpertemperatur, °C		
n (fehlende)	650 (0)	325 (0)
MW (SD)	36,4 (0,39)	36,4 (0,37)
IBDQ-Gesamtscore		
n (fehlende)	640 (10)	320 (5)
MW (SD)	123 (36,25)	125,5 (35,37)
Adaptierter Mayo Score		
n (fehlende)	649 (1)	325 (0)
MW (SD)	7,1 (1,22)	7,1 (1,28)
Adaptierter Mayo Score, n (%)		
n (fehlende)	649 (1)	325 (0)
≤ 7	376 (57,9)	190 (58,5)
> 7	273 (42,1)	135 (41,5)

Merkmal	INSPIRE	
	Risankizumab 1.200 mg N = 650	Placebo N = 325
Partieller Mayo Score		
n (fehlende)	649 (1)	325 (0)
MW (SD)	4,4 (1,15)	4,3 (1,18)
SFS (Subscore des Mayo Scores)		
n (fehlende)	649 (1)	325 (0)
MW (SD)	2,6 (0,59)	2,6 (0,61)
RBS (Subscore des Mayo Scores)		
n (fehlende)	649 (1)	325 (0)
MW (SD)	1,8 (0,99)	1,7 (1,00)
MES (Subscore des Mayo Scores)		
n (fehlende)	650 (0)	325 (0)
MW (SD)	2,7 (0,47)	2,7 (0,45)
hsCRP, mg/l		
n (fehlende)	638 (12)	318 (7)
MW (SD)	8,6 (16,33)	9,8 (16,83)
Dauer der Erkrankung, Jahre		
n (fehlende)	650 (0)	325 (0)
MW (SD)	7,7 (6,87)	8,1 (7,02)
FC, mg/kg		
n (fehlende)	602 (48)	302 (23)
MW (SD)	3043,4 (4739,78)	3166,4 (4732,52)
Albuminwert, g/l		
n (fehlende)	650 (0)	325 (0)
MW (SD)	43,0 (3,66)	42,8 (4,31)
Ausdehnung der Erkrankung, n (%)		
Linksseitencolitis	313 (48,2)	150 (46,2)
Pankolitis	334 (51,4)	174 (53,5)
Proktitis	3 (0,5)	1 (0,3)
Vorliegen einer Pankolitis zu Baseline, n (%)		
ja	334 (51,4)	174 (53,5)
nein	316 (48,6)	151 (46,5)

Merkmal	INSPIRE	
	Risankizumab 1.200 mg N = 650	Placebo N = 325
Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:		
Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline, n (%)		
ja	240 (36,9)	113 (34,8)
nein	410 (63,1)	212 (65,2)
Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline, n (%)		
ja	108 (16,6)	53 (16,3)
nein	542 (83,4)	272 (83,7)
Behandlung mit Aminosalicylaten zu Baseline, n (%)		
ja	478 (73,5)	238 (73,2)
nein	172 (26,5)	87 (26,8)
Behandlung mit TNF-Inhibitoren zu Baseline, n (%)		
ja	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	650 (100,0)	325 (100,0)
Behandlung mit Biologika zu Baseline, n (%)		
ja	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	650 (100,0)	325 (100,0)
Intoleranz oder unzureichendes Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy), n (%)		
ja	333 (51,2)	170 (52,3)
nein	317 (48,8)	155 (47,7)
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener fortgeschrittener zielgerichteter Therapien (Advanced Therapies), n (%)		
0	317 (48,8)	155 (47,7)
1	153 (23,5)	80 (24,6)
2	112 (17,2)	55 (16,9)
> 2	68 (10,5)	35 (10,8)

Merkmal	INSPIRE	
	Risankizumab 1.200 mg N = 650	Placebo N = 325
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Biologikatherapien der CU in der Population mit Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy), n (%)		
0	9 (2,7)	6 (3,5)
1	152 (45,6)	86 (50,6)
2	121 (36,3)	54 (31,8)
> 2	51 (15,3)	24 (14,1)
Analysepopulation: ITT2 CU: Colitis ulcerosa; FC: Fäkales Calprotectin; hsCRP: High Sensitivity C-Reactive Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; MES: Mayo Endoscopic Subscore; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RBS: Rectal Bleeding Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SFS: Stool Frequency Score; TNF: Tumornekrosefaktor		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Erhaltungsstudie RCT COMMAND

Merkmal	COMMAND		
	Risankizumab 180 mg N = 179	Risankizumab 360 mg N = 186	Placebo N = 183
Alter, Jahre			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	40,9 (14,70)	42,5 (12,93)	39,2 (14,21)
Alter, n (%)			
≥ 18 – < 40 Jahre	95 (53,1)	88 (47,3)	104 (56,8)
≥ 40 – < 65 Jahre	72 (40,2)	85 (45,7)	68 (37,2)
≥ 65 Jahre	12 (6,7)	13 (7,0)	11 (6,0)
Geschlecht, n (%)			
männlich	105 (58,7)	107 (57,5)	101 (55,2)
weiblich	74 (41,3)	79 (42,5)	82 (44,8)
Gewicht, kg			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	72,3 (17,19)	71,1 (17,19)	69,8 (16,97)

Merkmal	COMMAND		
	Risankizumab 180 mg N = 179	Risankizumab 360 mg N = 186	Placebo N = 183
Größe, cm			
n (fehlende)	177 (2)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	170,3 (8,92)	170,8 (9,78)	169,8 (8,86)
BMI, kg/m²			
n (fehlende)	177 (2)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	24,9 (5,37)	24,2 (4,92)	24,2 (5,31)
BMI, n (%)			
n (fehlende)	177 (2)	186 (0)	183 (0)
Untergewicht: < 18,5 kg/m ²	16 (9,0)	17 (9,1)	19 (10,4)
Normalgewicht: ≥ 18,5 – < 25 kg/m ²	83 (46,9)	97 (52,2)	101 (55,2)
Übergewicht: ≥ 25 – < 30 kg/m ²	49 (27,7)	46 (24,7)	39 (21,3)
Adipös: ≥ 30 kg/m ²	29 (16,4)	26 (14,0)	24 (13,1)
Abstammung, n (%)			
weiß	139 (77,7)	133 (71,5)	135 (73,8)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (2,2)	1 (0,5)	2 (1,1)
amerikanisch-indianisch/ Ureinwohner Alaskas	0	0	0
Ureinwohner Hawaiis/weitere pazifische Inselbewohner	0	0	0
asiatisch	36 (20,1)	51 (27,4)	46 (25,1)
multipel	0	1 (0,5)	0
Ethnie, n (%)			
Hispanoamerikaner/Latino	19 (10,6)	11 (5,9)	5 (2,7)
Nichthispanoamerikaner/ Nichtlatino	160 (89,4)	175 (94,1)	178 (97,3)
Raucherstatus, n (%)			
Raucher	10 (5,6)	18 (9,9)	16 (8,8)
Ex-Raucher	40 (22,6)	51 (28,2)	42 (23,2)
Nichtraucher	127 (71,8)	112 (61,9)	123 (68,0)
unbekannt	2	5	2

Merkmal	COMMAND		
	Risankizumab 180 mg N = 179	Risankizumab 360 mg N = 186	Placebo N = 183
Alkoholkonsum, n (%)			
momentan	56 (31,5)	67 (36,2)	53 (29,1)
früher	22 (12,4)	30 (16,2)	14 (7,7)
nie	100 (56,2)	88 (47,6)	115 (63,2)
unbekannt	1	1	1
Region, n (%)			
Nordamerika	33 (18,4)	31 (16,7)	28 (15,3)
Süd-/Mittelamerika	7 (3,9)	7 (3,8)	3 (1,6)
Westeuropa	59 (33,0)	57 (30,6)	61 (33,3)
Osteuropa	37 (20,7)	28 (15,1)	30 (16,4)
Asien	35 (19,6)	50 (26,9)	45 (24,6)
andere	8 (4,5)	13 (7,0)	16 (8,7)
Analysepopulation: ITT1RN_A			
BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Erhaltungsstudie RCT COMMAND

Merkmal	COMMAND		
	Risankizumab 180 mg N = 179	Risankizumab 360 mg N = 186	Placebo N = 183
Körpertemperatur, °C			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	36,5 (0,35)	36,4 (0,41)	36,5 (0,39)
IBDQ-Gesamtscore			
n (fehlende)	179 (0)	181 (5)	182 (1)
MW (SD)	120,1 (35,39)	122,2 (33,82)	126,0 (37,69)
Adaptierter Mayo Score			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	7,2 (1,20)	7,0 (1,27)	7,2 (1,19)
Adaptierter Mayo Score, n (%)			
≤ 7	102 (57,0)	109 (58,6)	92 (50,3)
> 7	77 (43,0)	77 (41,4)	91 (49,7)

Merkmal	COMMAND		
	Risankizumab 180 mg N = 179	Risankizumab 360 mg N = 186	Placebo N = 183
Partieller Mayo Score			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	4,5 (1,12)	4,3 (1,16)	4,5 (1,11)
SFS (Subscore des Mayo Scores)			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	2,7 (0,51)	2,6 (0,60)	2,6 (0,57)
RBS (Subscore des Mayo Scores)			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	1,8 (1,00)	1,8 (1,03)	1,9 (0,98)
MES (Subscore des Mayo Scores)			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	2,7 (0,44)	2,7 (0,47)	2,7 (0,45)
hsCRP, mg/l			
n (fehlende)	177 (2)	184 (2)	179 (4)
MW (SD)	11,4 (17,73)	7,2 (12,77)	10,9 (20,96)
Dauer der Erkrankung, Jahre			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	8,5 (7,35)	9,3 (7,06)	8,2 (7,22)
FC, mg/kg			
n (fehlende)	151 (28)	166 (20)	162 (21)
MW (SD)	3196,1 (5072,30)	3605,8 (5656,36)	2799,4 (4164,15)
Albuminwert, g/l			
n (fehlende)	179 (0)	186 (0)	183 (0)
MW (SD)	42,7 (3,86)	43,1 (4,04)	42,3 (3,82)
Ausdehnung der Erkrankung, n (%)			
Linksseitencolitis	84 (46,9)	92 (49,5)	85 (46,4)
Pankolitis	94 (52,5)	94 (50,5)	98 (53,6)
Proktitis	1 (0,6)	0	0
Vorliegen einer Pankolitis zu Baseline, n (%)			
ja	94 (52,2)	94 (50,5)	98 (53,6)
nein	85 (47,5)	92 (49,5)	85 (46,4)

Merkmal	COMMAND		
	Risankizumab 180 mg N = 179	Risankizumab 360 mg N = 186	Placebo N = 183
Erreichen einer klinischen Remission nach Adaptiertem Mayo Score zu Beginn der Erhaltungstherapie, n (%)			
n (fehlende)	178 (1)	185 (1)	181 (2)
ja	44 (24,7)	40 (21,6)	53 (29,3)
nein	134 (75,3)	145 (78,4)	128 (70,7)
Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:			
Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline, n (%)			
ja	74 (41,3)	59 (31,7)	68 (37,2)
nein	105 (58,7)	127 (68,3)	115 (62,8)
Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline, n (%)			
ja	35 (19,6)	32 (17,2)	37 (20,2)
nein	144 (80,4)	154 (82,8)	146 (79,8)
Behandlung mit Aminosalicylaten zu Baseline, n (%)			
ja	119 (66,5)	135 (72,6)	117 (63,9)
nein	60 (33,5)	51 (27,4)	66 (36,1)
Behandlung mit TNF-Inhibitoren zu Baseline, n (%)			
ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	179 (100,0)	186 (100,0)	183 (100,0)
Behandlung mit Biologika zu Baseline, n (%)			
ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	179 (100,0)	186 (100,0)	183 (100,0)
Intoleranz oder unzureichendes Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy), n (%)			
ja	134 (74,9)	139 (74,7)	138 (75,4)
nein	45 (25,1)	47 (25,3)	45 (24,6)

Merkmal	COMMAND		
	Risankizumab 180 mg N = 179	Risankizumab 360 mg N = 186	Placebo N = 183
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener fortgeschrittener zielgerichteter Therapien (Advanced Therapies), n (%)			
0	45 (25,1)	47 (25,3)	45 (24,6)
1	52 (29,1)	55 (29,6)	62 (33,9)
2	44 (24,6)	37 (19,9)	40 (21,9)
> 2	38 (21,2)	47 (25,3)	36 (19,7)
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Biologikatherapien der CU in der Population mit Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie, n (%)			
0	2 (1,5)	1 (0,7)	1 (0,7)
1	51 (38,1)	57 (41,0)	65 (47,1)
2	51 (38,1)	44 (31,7)	44 (31,9)
> 2	30 (22,4)	37 (26,6)	28 (20,3)
Letzte i.v. Risankizumab-Dosis in der Induktionstherapie, n (%)			
600 mg	9 (5,0)	9 (4,8)	10 (5,5)
1.200 mg	90 (50,3)	92 (49,5)	90 (49,2)
1.800 mg	80 (44,7)	85 (45,7)	83 (45,4)
Analysepopulation: ITT1RN_A CU: Colitis ulcerosa; FC: Fäkales Calprotectin; hsCRP: High Sensitivity C-Reactive Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; i.v.: Intravenös; MES: Mayo Endoscopic Subscore; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RBS: Rectal Bleeding Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SFS: Stool Frequency Score; TNF: Tumornekrosefaktor			

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

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer (in Tagen) in der Induktionsstudie RCT INSPIRE und der Erhaltungsstudie RCT COMMAND

	INSPIRE		COMMAND		
	Risankizumab 1.200 mg N = 651	Placebo N = 324	Risankizumab 180 mg N = 193	Risankizumab 360 mg N = 195	Placebo N = 196
MW (SD)	82,8 (8,34)	80,7 (11,17)	342,5 (97,54)	317,4 (115,40)	318,5 (98,67)
Median	84,0	84,0	390,0	388,0	373,5
Min – Max	28 – 173	28 – 98	56 – 438	56 – 399	56 – 428
Analysepopulation INSPIRE: SA2; Analysepopulation COMMAND: SA1RN					
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SA: Safety Analysis; SD: Standardabweichung					

Tabelle 4-16: Patientenstatus in der Induktionsstudie RCT INSPIRE und der Erhaltungsstudie RCT COMMAND

	INSPIRE		COMMAND		
	Risankizumab 1.200 mg N = 650 n (%)	Placebo N = 325 n (%)	Risankizumab 180 mg N = 179 n (%)	Risankizumab 360 mg N = 186 n (%)	Placebo N = 183 n (%)
Patienten mit Abbruch^a der Studie					
Insgesamt	13 (2,0)	28 (8,6)	14 (7,8)	23 (12,4)	19 (10,4)
UE	2 (0,3)	12 (3,7)	4 (2,2)	2 (1,1)	1 (0,5)
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,2)	6 (1,8)	5 (2,8)	10 (5,4)	4 (2,2)
Lost-to-follow-up	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,5)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	4 (0,6)	6 (1,8)	4 (2,2)	7 (3,8)	7 (3,8)

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

	INSPIRE		COMMAND		
	Risankizumab 1.200 mg N = 650 n (%)	Placebo N = 325 n (%)	Risankizumab 180 mg N = 179 n (%)	Risankizumab 360 mg N = 186 n (%)	Placebo N = 183 n (%)
COVID-19-Infektion	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19 logistische Einschränkungen	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Logistische Einschränkungen (geopolitische Einschränkungen)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Andere	4 (0,6)	4 (1,2)	1 (0,6)	2 (1,1)	6 (3,3)
Studie abgeschlossen	637 (98,0)	297 (91,4)	165 (92,2)	163 (87,6)	164 (89,6)
Patienten mit Abbruch^a der Studienmedikation					
Insgesamt	13 (2,0)	27 (8,3)	12 (6,7)	21 (11,3)	18 (9,8)
UE	2 (0,3)	12 (3,7)	3 (1,7)	2 (1,1)	1 (0,5)
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,2)	6 (1,8)	5 (2,8)	8 (4,3)	5 (2,7)
Lost-to-follow-up	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,5)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	4 (0,6)	6 (1,8)	3 (1,7)	7 (3,8)	5 (2,7)
COVID-19- Infektion	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19 logistische Einschränkungen	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

	INSPIRE		COMMAND		
	Risankizumab 1.200 mg N = 650 n (%)	Placebo N = 325 n (%)	Risankizumab 180 mg N = 179 n (%)	Risankizumab 360 mg N = 186 n (%)	Placebo N = 183 n (%)
Logistische Einschränkungen (geopolitische Einschränkungen)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Andere	4 (0,6)	3 (0,9)	1 (0,6)	2 (1,1)	6 (3,3)
Studienmedikation abgeschlossen	637 (98,0)	298 (91,7)	167 (93,3)	165 (88,7)	165 (90,2)
Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A a: Hauptgrund des Abbruchs COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Studiendesign

Induktionsstudie INSPIRE (M16-067)

Bei der Induktionsstudie INSPIRE (M16-067) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-IIb/III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab gegenüber Placebo als Induktionsbehandlung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU untersucht. Die Studie umfasste zwei Substudien: eine Phase-IIb-Dosisfindungsstudie (Substudie 1) mit anschließender Dosis-Selektionsanalyse und eine Phase-III-Induktionsstudie (Substudie 2).

In die Substudie 1 wurden Patienten mit dokumentierter Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine der folgenden fortgeschrittenen zielgerichteten Therapien (Advanced Therapies), d. h. einen oder mehrere der für CU zugelassenen TNF-Inhibitoren, Integrin-Inhibitoren, Interleukin-Inhibitoren, Januskinase (JAK)-Inhibitoren und/oder Sphingosin 1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulatoren, eingeschlossen. In Substudie 2 wurden sowohl Patienten mit Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine zielgerichtete fortgeschrittene Therapie (Advanced Therapy) eingeschlossen als auch Patienten mit Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie. Die konventionelle Therapie war definiert als Therapie mit einer oder mehreren der folgenden Optionen: Aminosalicylate, orale lokal wirkende Steroide (z. B. Budesonid, Beclometason), systemische Kortikosteroide (Prednison oder Äquivalent), oder Immunmodulatoren. Zu der Population mit Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie gehörten auch Probanden, die bereits eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) erhalten haben, die Therapie aber aus anderen Gründen als einem unzureichenden Ansprechen oder Intoleranz (z. B. Änderung der Kostenerstattung, gut kontrollierte Erkrankung) abgebrochen haben.

Die Patienten mussten folgende Haupteinschlusskriterien erfüllen, um in die Studie INSPIRE (M16-067) eingeschlossen zu werden:

- Frauen und Männer im Alter von $\geq 16 - \leq 80$ Jahren
- Bestätigte Diagnose mindestens 3 Monate vor Baseline
- Mittelschwere bis schwere aktive CU (Adaptierter Mayo Score: 5 – 9 Punkte, MES: 2 – 3)
- Nachgewiesene Intoleranz oder unzureichendes Ansprechen auf eine oder mehrere der folgenden Arzneimittelkategorien: Aminosalicylate, orale lokal wirkende Steroide, systemische Steroide (Prednison oder Äquivalent), Immunmodulatoren und/oder fortgeschrittene zielgerichtete Therapien (Advanced Therapies)

Substudie 1

Bei Substudie 1 handelt es sich um eine Phase-IIb-Dosisfindungsstudie. In Substudie 1 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Steroidbehandlung zu Baseline (ja vs. nein) und Adaptiertem Mayo Score zu Baseline (≤ 7 vs. > 7).

- Gruppe 1: Risankizumab 1.800 mg i.v.
- Gruppe 2: Risankizumab 1.200 mg i.v.
- Gruppe 3: Risankizumab 600 mg i.v.
- Gruppe 4: Placebo i.v.

Die Behandlung mit Risankizumab bzw. Placebo erfolgte jeweils zu Baseline, Woche 4 und Woche 8.

Patienten aus Substudie 1 mit klinischem Ansprechen nach 12 Wochen konnten in die Erhaltungsstudie COMMAND (M16-066) eingeschlossen werden. Ein klinisches Ansprechen wurde definiert als Verringerung des Adaptierten Mayo Scores um ≥ 2 Punkte und $\geq 30\%$ gegenüber Baseline, bei gleichzeitiger Abnahme des RBS um ≥ 1 oder einem absoluten RBS ≤ 1 . Patienten aus Substudie 1 ohne klinisches Ansprechen nach 12 Wochen konnten in eine verlängerte Induktionsphase eingeschlossen werden.

Für die verlängerte Induktionsphase wurden die Patienten, die Risankizumab i.v. in den ersten 12 Wochen der Substudie 1 erhalten hatten, im Verhältnis 1:1:1 in folgende Gruppen randomisiert und für weitere 12 Wochen wie folgt behandelt:

- Gruppe 1: Risankizumab 1.800 mg i.v.
- Gruppe 2: Risankizumab 360 mg s.c.
- Gruppe 3: Risankizumab 180 mg s.c.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Steroidbehandlung zu Baseline (ja vs. nein) und Adaptiertem Mayo Score zu Baseline (≤ 7 vs. > 7).

Patienten, die in den ersten 12 Wochen der Substudie 1 Placebo i.v. erhalten hatten, wurden in der verlängerten Induktionsphase für weitere 12 Wochen wie folgt behandelt:

- Gruppe 4: Risankizumab 1.800 mg i.v.

Um die Verblindung weiterhin aufrecht zu erhalten, wurde für alle Gruppen auch ein entsprechendes Placebo verabreicht. Patienten, die nach der verlängerten Induktionsphase zu Woche 24 ein klinisches Ansprechen nach Adaptiertem Mayo Score zeigten, konnten in die Erhaltungsstudie COMMAND (M16-066) übergehen. Patienten, die zu Woche 24 kein

klinisches Ansprechen nach Adaptiertem Mayo Score zeigten oder die die Studie frühzeitig abgebrochen hatten, wurden als Studienabbrecher gewertet und hatten 140 Tage nach der letzten Studienbehandlung ein Follow-up.

Im Anschluss der Substudie 1 erfolgte eine Dosis-Selektionsanalyse. Während des Analysezeitraums wurden weitere Probanden in Gruppe 1 der Substudie 1 in einem Open Label Verfahren (unter Risankizumab 1.800 mg) aufgenommen. Dies hatte zum Ziel eine Unterbrechung der Studienaktivitäten während des Analysezeitraums zu vermeiden und eine ausreichende Anzahl von Probanden mit klinischem Ansprechen zu generieren, die in die Erhaltungsstudie M16-066 aufgenommen werden können.

Substudie 2

Bei Substudie 2 handelt es sich um eine Phase-III-Induktionsstudie. In die Studie wurden 977 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl fehlgeschlagener Biologikabehandlungen (0, 1 vs. > 1), Steroidbehandlung zu Baseline (ja vs. nein) und Adaptiertem Mayo Score zu Baseline (≤ 7 vs. > 7).

- Gruppe 1: Risankizumab 1.200 mg i.v. (randomisiert n = 652)
- Gruppe 2: Placebo i.v. (randomisiert n = 325).

Die Behandlung mit Risankizumab bzw. Placebo erfolgte jeweils zu Baseline, Woche 4 und Woche 8.

Patienten aus Substudie 2 mit klinischem Ansprechen nach 12 Wochen konnten in die Erhaltungsstudie COMMAND (M16-066) eingeschlossen werden. Ein klinisches Ansprechen wurde definiert als Verringerung des Adaptierten Mayo Scores um ≥ 2 Punkte und ≥ 30 % gegenüber Baseline, bei gleichzeitiger Abnahme des RBS um ≥ 1 oder einem absoluten RBS ≤ 1 . Patienten aus Substudie 2 ohne klinisches Ansprechen nach 12 Wochen konnten in eine verlängerte Induktionsphase eingeschlossen werden.

Für die verlängerte Induktionsphase wurden die Patienten, die Risankizumab i.v. in den ersten 12 Wochen der Substudie 2 erhalten hatten, im Verhältnis 1:1:1 in folgende Gruppen randomisiert und für weitere 12 Wochen wie folgt behandelt:

- Gruppe 1: Risankizumab 1.200 mg i.v.
- Gruppe 2: Risankizumab 360 mg s.c.
- Gruppe 3: Risankizumab 180 mg s.c.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Steroidbehandlung zu Baseline (ja vs. nein), Adaptiertem Mayo Score zu Baseline (≤ 7 vs. > 7) und der Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Biologikabehandlungen (0, 1 vs. > 1). Patienten, die in den ersten 12 Wochen

der Substudie 2 Placebo i.v. erhalten hatten, wurden in der verlängerten Induktionsphase für weitere 12 Wochen wie folgt behandelt:

- Gruppe 4: Risankizumab 1.200 mg i.v.

Um die Verblindung weiterhin aufrecht zu erhalten, wurde für alle Gruppen auch ein entsprechendes Placebo verabreicht. Patienten, die nach der verlängerten Induktionsphase zu Woche 24 ein klinisches Ansprechen nach Adaptiertem Mayo Score zeigten, konnten in die Erhaltungsstudie COMMAND (M16-066) übergehen. Patienten, die zu Woche 24 kein klinisches Ansprechen nach Adaptiertem Mayo Score zeigten oder die die Studie frühzeitig abgebrochen hatten, wurden als Studienabbrecher gewertet und hatten 140 Tage nach der letzten Studienbehandlung ein Follow-up.

Die Gesamtstudiendauer der Induktionsstudie INSPIRE (M16-067) konnte im Maximum 45 Wochen betragen. Diese ergibt sich aus einer Screening-Phase von etwa 35 Tagen, einer 12-wöchigen Induktionsphase, einer möglichen verlängerten Induktionsphase um weitere 12 Wochen und einer 140-tägigen Nachbeobachtungsphase ab der letzten Dosis des Studienmedikaments.

In diesem Dossier werden Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu Woche 12 aus der Phase-III-Substudie 2 dargestellt. Für Wirksamkeitsendpunkte wird die ITT2-Population dargestellt und für Verträglichkeitsendpunkte wird die SA2-Population dargestellt. Die ITT2-Analysepopulation umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments während der Induktionsphase 1 der Substudie 2 erhalten haben. Die SA2-Analysepopulation besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments während der Induktionsphase 1 der Substudie 2 erhalten haben.

Im Folgenden wird für die dargestellten Ergebnisse nur noch die Bezeichnung INSPIRE verwendet.

Erhaltungsstudie COMMAND (M16-066)

Bei der Erhaltungsstudie COMMAND (M16-066) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von 180 mg und 360 mg Risankizumab gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die ein klinisches Ansprechen auf Risankizumab in der Induktionsstudie INSPIRE (M16-067) gezeigt haben, untersucht. Die Erhaltungsstudie COMMAND besteht aus drei Substudien: einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Erhaltungsstudie (Substudie 1), einer randomisierten, explorativen Erhaltungsstudie (Substudie 2) und einer offenen Langzeit-Erweiterungsstudie (Substudie 3).

Für die Substudie 1 war geplant zu rekrutieren, bis etwa 573 Patienten in die Substudie eingeschlossen waren. Zunächst sollten 458 Patienten mit Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) in Substudie 1 aufgenommen werden. Sobald dieses Rekrutierungsziel erreicht war, wurden weitere Patienten mit Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine fortgeschrittene

zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) in Substudie 2 eingeschlossen. In die Substudie 1 wurden auch weiterhin Patienten mit Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie eingeschlossen. Anschließend wurden die weiteren Patienten in Substudie 2 eingeschlossen. Patienten, die Substudie 1 oder 2 abgeschlossen hatten, konnten in Substudie 3 eingeschlossen werden.

Patienten hatten die Möglichkeit ab Woche 16 eine Rescue-Therapie aufgrund erhöhter Symptomaktivität und/oder endoskopisch bestätigter Endzündungen zu bekommen. Patienten die für eine Rescue-Therapie in Frage kamen, wurden mit einmalig Risankizumab 1.200 mg i.v. oder 1800 mg i.v. (nach Abschluss der Dosisfindung für die Induktion nur noch 1.200 mg) und anschließend mit Risankizumab 360 mg s.c. für den restlichen Verlauf der Studie behandelt. Die Kriterien für eine Rescue-Therapie waren im Studienprotokoll präspezifiziert.

Die Patienten mussten folgende Hauptein- und -ausschlusskriterien erfüllen, um in die Studie COMMAND eingeschlossen zu werden:

- Erreichtes klinisches Ansprechen, definiert als Abnahme des Adaptierten Mayo Scores um ≥ 2 Punkte und $\geq 30\%$ gegenüber Baseline, bei gleichzeitiger Abnahme des RBS um ≥ 1 oder einem absoluten RBS ≤ 1 bei der letzten Visite der Studie INSPIRE (M16-067).
- Probanden, die keine bekannte Überempfindlichkeit gegen Risankizumab oder die Hilfsstoffe eines der Studienmedikamente oder gegen einen Bestandteil von Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO), oder ein UE während der Studie INSPIRE (M16-067) hatten, das Probanden nach Ermessen des Prüfarztes für diese Studie ungeeignet macht.

Substudie 1

Substudie 1 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab versus Placebo als 52-wöchige Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die ein klinisches Ansprechen auf Risankizumab (i.v.) in der Studie INSPIRE (M16-067) hatten. In Substudie 1 wurden 548 Patienten im Verhältnis 1:1:1 rerandomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie vs. Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) zu Baseline der Induktionsstudie, letzter i.v. Risankizumab-Induktionsdosis und der klinischen Remission nach dem Adaptierten Mayo Score (gemäß lokaler Bewertung) bei der letzten Visite der Studie INSPIRE (M16-067).

- Gruppe 1: Risankizumab 180 mg s.c. (randomisiert n = 193)
- Gruppe 2: Risankizumab 360 mg s.c. (randomisiert n = 195)
- Gruppe 3: Placebo (n = 196)

Zusätzlich gab es zwei weitere nicht rerandomisierte Behandlungsarme:

- Patienten mit einem klinischen Ansprechen auf Risankizumab (s.c.) zu Woche 24 erhielten Risankizumab gemäß ihrer Einordnung während der verlängerten Induktionsphase der Studie INSPIRE (M16-067) (Risankizumab s.c. 180 mg bzw. 360 mg).
- Patienten mit einem klinischen Ansprechen auf Placebo während der Induktionsstudie INSPIRE (M16-067) erhielten weiter Placebo.

Die Behandlung in der Substudie 1 erfolgte alle acht Wochen.

Substudie 2

Substudie 2 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von zwei unterschiedlichen Behandlungsregimen zur Dosisescalation von Risankizumab explorativ als 52-wöchige Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die ein klinisches Ansprechen in der Studie INSPIRE (M16-067) hatten. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden folgenden Arme randomisiert:

- Therapeutisches Arzneimittel-Monitoring
- Klinische Bewertung

Patienten in beiden Armen erhielten eine Behandlung zu Woche 0 basierend auf ihrer jeweiligen Behandlung in der Induktionsstudie INSPIRE. Patienten mit klinischem Ansprechen auf Risankizumab erhielten Risankizumab 180 mg s.c. und Placebo i.v. und Patienten mit klinischem Ansprechen auf Placebo erhielten Placebo s.c. und Risankizumab 1.200 mg i.v. Die Behandlung zu Woche 0 wurde verblindet durchgeführt. Alle Patienten erhielten ab Woche 8 Risankizumab 180 mg (s.c.). Die Behandlung ab Woche 8 wurde nicht verblindet.

Zusätzlich zu den allgemeinen, bereits oben aufgeführten Kriterien erhöhter Symptomaktivität und/oder endoskopisch bestätigter Endzündungen, war der Erhalt einer Rescue-Therapie für Patienten aus dem Behandlungsarm für Therapeutisches Arzneimittel-Monitoring abhängig von den Risankizumab Serumwerten. Die entsprechenden Serumwerte wurden im Studienprotokoll präspezifiziert.

Substudie 3

Substudie 3 ist eine offene Langzeitstudie, die die Langzeitsicherheit von Risankizumab in Patienten untersucht, die entweder Substudie 1 oder Substudie 2 abgeschlossen haben, oder die ein Ansprechen in der Induktionsstudie INSPIRE ohne abschließende Endoskopie aufgrund der COVID-19-Pandemie oder des Ukraine Konflikts hatten (klinisches Ansprechen auf Basis des Partiellen Adaptierten Mayo Scores, definiert als Abnahme gegenüber Baseline um ≥ 1 Punkt und $\geq 30\%$, bei gleichzeitiger Abnahme des RBS um ≥ 1 oder einem absoluten RBS ≤ 1). Weitere Ziele sind die weitere Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab.

Patienten erhielten Risankizumab gemäß ihrer Einordnung während Substudie 1 oder 2.

- Patienten, die Substudie 1 oder 2 ohne Risankizumab Rescue-Therapie abgeschlossen haben: Risankizumab 180 mg s.c.
- Patienten, die Substudie 1 oder 2 mit Risankizumab Rescue-Therapie abgeschlossen haben: Risankizumab 360 mg s.c.
- Patienten, die die Studie INSPIRE (M16-067) abgeschlossen haben, ohne abschließende Endoskopie aufgrund der COVID-19-Pandemie oder des Ukraine Konflikts: Risankizumab 180 mg s.c.

Die Behandlung mit Risankizumab erfolgte alle acht Wochen.

Die Gesamtstudiendauer der Substudien 1 und 2 konnte im Maximum 68 Wochen betragen. Diese ergibt sich aus einer 52-wöchigen Erhaltungsphase und einer 140-tägigen Nachbeobachtungsphase ab der letzten Dosis (Woche 48) des Studienmedikaments (mit Ausnahme der Probanden, die an Substudie 3 teilnahmen). Substudie 3 wird fortgesetzt, bis etwa 240 Wochen der individuellen Nachbeobachtung verstrichen sind oder bis die Studie abgebrochen wird, je nachdem was früher eintritt.

In diesem Dossier werden Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu Woche 52 aus der Substudie 1 dargestellt. Für Wirksamkeitsendpunkte wird die ITT1RN_A-Population dargestellt und für Verträglichkeitsendpunkte wird die SA1RN-Population dargestellt. Die ITT1RN_A-Analysepopulation umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments in Substudie 1 erhalten haben, nachdem sie in der Induktionsstudie INSPIRE (M16-067) Risankizumab (entweder 600 mg, 1.200 mg oder 1.800 mg) über einen Zeitraum von nur 12 Wochen erhalten haben. Die SA1RN-Analysepopulation umfasst alle randomisierten Patienten, die in der Induktionsstudie INSPIRE ein Ansprechen auf Risankizumab (nach 12 oder 24 Wochen) gezeigt haben und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Erhaltungsphase erhielten.

Im Folgenden wird für die dargestellten Ergebnisse nur noch die Bezeichnung COMMAND verwendet.

Charakterisierung der Studienpopulation

Induktionsstudie INSPIRE

Über alle berichteten Merkmale bezüglich der demografischen Charakteristika, der krankheitsspezifischen Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte wurden innerhalb der Induktionsstudie INSPIRE keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Erhaltungsstudie COMMAND

Über alle berichteten Merkmale bezüglich der demografischen Charakteristika, der krankheitsspezifischen Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte wurden innerhalb der Erhaltungsstudie COMMAND keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien INSPIRE und COMMAND wurden weltweit, u. a. an deutschen Studienzentren, durchgeführt. Die Studienpopulation über alle Studien hinweg bestand zu ca. 71 % aus weißen Studienteilnehmern (INSPIRE: 69 %; COMMAND: 74 %). Aufgrund der Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet, wird davon ausgegangen, dass die in den Studien beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die einer Übertragbarkeit widersprechen würden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, entfällt die Beschreibung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität ^a	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^b	Verträglichkeit
INSPIRE	ja	ja	ja	ja
COMMAND	ja	ja	ja	ja

a: Umfasst klinische Remission, steroidfreie klinische Remission (nur in der Studie COMMAND), klinisches Ansprechen, Mukosaheilung, Stuhlfrequenz, rektale Blutung, imperativen Stuhldrang, Abdominalschmerzen, Hospitalisierung
b: Umfasst den IBDQ
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung der Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 dargestellt.
UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 dargestellt.						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 dargestellt.

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 dargestellt.

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.12 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Klinische Remission – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der klinischen Remission

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>Die klinische Remission wird anhand des Adaptierten Mayo Scores beschrieben. Der Adaptierte Mayo Score setzt sich aus den Subscores SFS, RBS und MES zusammen und hat einen Wertebereich von 0 bis 9. Höhere Werte bilden einen schwereren Krankheitsverlauf ab.</p> <p>Die klinische Remission mittels Adaptiertem Mayo Score ist definiert als ein SFS ≤ 1 und nicht höher als der Ausgangswert zu Baseline der Induktionsphase, ein RBS = 0 und ein MES von ≤ 1 ohne Anzeichen von Friabilität.</p> <p>Der Adaptierte Mayo Score wurde in der Induktionsstudie INSPIRE zu Baseline und zu Woche 12 und in der Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 0 (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE) und zu Woche 52 der Erhaltung erhoben.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einer klinischen Remission mittels Adaptiertem Mayo Score dargestellt. Der Anteil der Patienten beruht auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines adjustierten CMH-Tests. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die adjustierte RD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Die klinische Remission wird für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt. Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI-Analyse ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MES: Mayo Endoscopic Subscore; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RBS: Rectal Bleeding Score; RD: Risikodifferenz; SFS: Stool Frequency Score</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für klinische Remission aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase zu Woche 12			
INSPIRE [1.200 mg]	132/650 (20,3)	20/325 (6,2)	14,0 [10,0; 18,0] p < 0,0001
Erhaltungsphase zu Woche 52			
COMMAND [180 mg]	72/179 (40,2)	46/183 (25,1)	16,3 [7,4; 25,3] p = 0,0004
COMMAND [360 mg]	70/186 (37,6)		14,2 [5,3; 23,2] p = 0,0019
Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A Imputation: NRI-MI RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich durchweg positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich der klinischen Remission gemessen anhand des Adaptiven Mayo Scores. Zu Woche 12 nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 1.200 mg Risankizumab in der Studie INSPIRE eine klinische Remission als unter Placebo (1.200 mg 20,3 % bzw. Placebo 6,2 %; RD [95 %-KI]: 14,0 [10,0; 18,0]; p < 0,0001).

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Risankizumab zeigte sich ebenso in beiden Dosierungen der Erhaltungsstudie COMMAND. Zu Woche 52 erreichten statistisch signifikant mehr Patienten mit 180 mg und 360 mg Risankizumab eine klinische Remission als unter Placebo (180 mg 40,2 % bzw. 360 mg 37,6 % bzw. Placebo 25,1 %; RD [95 %-KI]: 180 mg: 16,3 [7,4; 25,3]; p = 0,0004; 360 mg: 14,2 [5,3; 23,2]; p = 0,0019).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Substudien der Induktionsstudie verzichtet und nur die Phase-III-Studie der Induktion berichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.3 Steroidfreie klinische Remission – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung der steroidfreien klinische Remission

Studie	Operationalisierung
COMMAND	<p>Die steroidfreie klinische Remission wurde definiert als klinische Remission und kein Steroidgebrauch für mindestens 90 Tage. Die klinische Remission wird anhand des Adaptierten Mayo Scores beschrieben. Der Adaptierte Mayo Score setzt sich aus den Subscores SFS, RBS und MES zusammen und hat einen Wertebereich von 0 bis 9. Höhere Werte bilden einen schwereren Krankheitsverlauf ab.</p> <p>Die klinische Remission mittels Adaptiertem Mayo Score ist definiert als ein SFS ≤ 1 und nicht höher als der Ausgangswert, ein RBS = 0 und ein MES von ≤ 1 ohne Anzeichen von Friabilität.</p> <p>Der Adaptierte Mayo Score wurde in der Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 0 (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE) und zu Woche 52 der Erhaltung erhoben. Die Steroideinnahme in der Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 0, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zu Woche 52 der Erhaltung erhoben.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einer steroidfreien klinischen Remission dargestellt. Der Anteil der Patienten beruht auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines adjustierten CMH-Tests. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die adjustierte RD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Die steroidfreie klinische Remission wird für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI-Analyse ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MES: Mayo Endoscopic Subscore; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RBS: Rectal Bleeding Score; RD: Risikodifferenz; SFS: Stool Frequency Score</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für steroidfreie klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für steroidfreie klinische Remission aus der RCT COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Erhaltungsphase zu Woche 52			
COMMAND [180 mg]	71/179 (39,6)	46/183 (25,1)	15,8 [6,9; 24,8] p = 0,0005
COMMAND [360 mg]	69/186 (37,1)		13,7 [4,8; 22,7] p = 0,0027
Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A Imputation: NRI-MI RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 52 der Erhaltung erreichten in beiden Risankizumab-Behandlungsarmen mehr Patienten eine steroidfreie klinische Remission als unter Placebo. Diese positiven Effekte der Behandlung mit Risankizumab waren statistisch signifikant (180 mg 39,6 % bzw. 360 mg 37,1 % bzw. Placebo 25,1 %; RD [95 %-KI]: 180 mg: 15,8 [6,9; 24,8]; p = 0,0005; 360 mg: 13,7 [4,8; 22,7]; p = 0,0027).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da eine Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4 Klinisches Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des klinischen Ansprechens

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>Das klinische Ansprechen wird anhand des Adaptierten Mayo Scores beschrieben. Der Adaptierte Mayo Score setzt sich aus den Subscores SFS, RBS und MES zusammen und hat einen Wertebereich von 0 bis 9. Höhere Werte bilden einen schwereren Krankheitsverlauf ab.</p> <p>Das klinische Ansprechen mittels Adaptiertem Mayo Score ist definiert als Verringerung des Adaptierten Mayo Scores um ≥ 2 Punkte und einer relativen Reduktion von $\geq 30\%$, bei gleichzeitiger Abnahme des RBS um ≥ 1 oder einem absoluten RBS von ≤ 1 zu Baseline der Induktion.</p> <p>Der Adaptierte Mayo Score wurde in der Induktionsstudie INSPIRE zu Baseline und zu Woche 12 und in der Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 0 (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE) und zu Woche 52 der Erhaltung erhoben.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem klinischen Ansprechen mittels Adaptiertem Mayo Score dargestellt. Der Anteil der Patienten beruht auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines adjustierten CMH-Tests. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die adjustierte RD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Das klinische Ansprechen wird für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI-Analyse ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MES: Mayo Endoscopic Subscore; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RBS: Rectal Bleeding Score; RD: Risikodifferenz; SFS: Stool Frequency Score</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinisches Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für klinisches Ansprechen aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase zu Woche 12			
INSPIRE [1.200 mg]	418/650 (64,3)	116/325 (35,7)	28,6 [22,3; 34,8] p < 0,0001
Erhaltungsphase zu Woche 52			
COMMAND [180 mg]	122/179 (68,2)	95/183 (51,9)	17,1 [7,5; 26,6] p = 0,0005
COMMAND [360 mg]	116/186 (62,3)		11,5 [1,7; 21,2] p = 0,0212
Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A Imputation: NRI-MI RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich durchweg positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich des klinischen Ansprechens gemessen anhand des Adaptierten Mayo Scores. Zu Woche 12 nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 1.200 mg Risankizumab in der Studie INSPIRE ein klinisches Ansprechen als unter Placebo (1.200 mg 64,3 % bzw. Placebo 35,7 %; RD [95 %-KI]: 28,6 [22,3; 34,8]; $p < 0,0001$).

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Risankizumab zeigte sich ebenso in beiden Dosierungen der Erhaltungsstudie COMMAND. Zu Woche 52 erreichten statistisch signifikant mehr Patienten mit 180 mg und 360 mg Risankizumab ein klinisches Ansprechen als unter Placebo (180 mg 68,2 % bzw. 360 mg 62,3 % bzw. Placebo 51,9 %; RD [95 %-KI]: 180 mg: 17,1 [7,5; 26,6]; $p = 0,0005$; 360 mg: 11,5 [1,7; 21,2]; $p = 0,0212$).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Substudien der Induktionsstudie verzichtet und nur die Phase-III-Studie der Induktion berichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.5 Mukosaheilung – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Mukosaheilung

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>Im vorliegenden Dossier wird die Mukosaheilung als eine endoskopische Verbesserung der Mukosa abgebildet. Ausschlaggebend ist dafür der MES, welcher Werte von 0 bis 3 annehmen kann. Die endoskopische Verbesserung ist definiert als ein MES von 0 oder 1 ohne Anzeichen von Friabilität.</p> <p>Der MES wurde in der Induktionsstudie INSPIRE zu Baseline und zu Woche 12 und in der Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 0 (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE) und zu Woche 52 der Erhaltung erhoben.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit Mukosaheilung (endoskopische Verbesserung) dargestellt. Der Anteil der Patienten beruht auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines adjustierten CMH-Tests. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die adjustierte RD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Die Mukosaheilung wird für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI-Analyse ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat KI: Konfidenzintervall; MES: Mayo Endoscopic Subscore; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RD: Risikodifferenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mukosaheilung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Mukosaheilung aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase zu Woche 12			
INSPIRE [1.200 mg]	237/650 (36,5)	39/325 (12,1)	24,3 [19,3; 29,4] p < 0,0001
Erhaltungsphase zu Woche 52			
COMMAND [180 mg]	91/179 (50,8)	58/183 (31,7)	20,1 [10,6; 29,6] p < 0,0001
COMMAND [360 mg]	90/186 (48,3)		17,4 [7,9; 26,9] p = 0,0003
Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A Imputation: NRI-MI RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n Anzahl Patienten mit Ereignis; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich durchweg positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich der Mukosaheilung. Zu Woche 12 nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 1.200 mg Risankizumab in der Studie INSPIRE eine Mukosaheilung als unter Placebo (1.200 mg 36,5 % bzw. Placebo 12,1 %; RD [95 %-KI]: 24,3 [19,3; 29,4]; p < 0,0001).

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Risankizumab zeigte sich ebenso in beiden Dosierungen der Erhaltungsstudie COMMAND. Zu Woche 52 erreichten statistisch signifikant mehr Patienten mit 180 mg und 360 mg Risankizumab eine Mukosaheilung als unter Placebo (180 mg 50,8 % bzw. 360 mg 48,3 % bzw. Placebo 31,7 %; RD [95 %-KI]: 180 mg: 20,1 [10,6; 29,6]; $p < 0,0001$; 360 mg: 17,4 [7,9; 26,9]; $p = 0,0003$).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Substudien der Induktionsstudie verzichtet und nur die Phase-III-Studie der Induktion berichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.6 Stuhlfrequenz (SFS) – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung der Stuhlfrequenz

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>Der Schweregrad der Stuhlfrequenz wird durch den Subscore SFS des Mayo Scores auf einer Skala von 0 („normale Stuhlfrequenz“) bis 3 („5 Stuhlgänge oder mehr als normal/Tag“) Punkten kategorisiert.</p> <p>Der SFS wurde in der Induktionsstudie INSPIRE zu Baseline, Woche 4, Woche 8 und zu Woche 12 und in der Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 0 (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE), Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zu Woche 52 der Erhaltung erhoben.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem $SFS \leq 1$ dargestellt. Der Anteil der Patienten beruht auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines adjustierten CMH-Tests. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die adjustierte RD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Der SFS wird für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI-Analyse ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RD: Risikodifferenz; SFS: Stool Frequency Score</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stuhlfrequenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Stuhlfrequenz ($SFS \leq 1$) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase zu Woche 12			
INSPIRE [1.200 mg]	303/650 (46,7)	81/325 (24,9)	21,7 [15,8; 27,7] p < 0,0001
Erhaltungsphase zu Woche 52			
COMMAND [180 mg]	105/179 (58,7)	74/183 (40,4)	19,1 [9,5; 28,7] p < 0,0001
COMMAND [360 mg]	103/186 (55,2)		16,2 [6,4; 26,0] p = 0,0012
Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A Imputation: NRI-MI RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; SFS: Stool Frequency Score			

Zu Woche 12 und 52 erreichten mehr Patienten unter Risankizumab eine Reduktion der Stuhlfrequenz ($SFS \leq 1$) als unter Placebo. Diese positiven Effekte der Behandlung mit Risankizumab waren statistisch signifikant, sowohl zu Woche 12 in der Studie INSPIRE (1.200 mg 46,7 % bzw. Placebo 24,9 %; RD [95 %-KI]: 21,7 [15,8; 27,7]; $p < 0,0001$) als auch zu Woche 52 in der Studie COMMAND (180 mg 58,7 % bzw. 360 mg 55,2 % bzw. Placebo 40,4 %; RD [95 %-KI]: 180 mg: 19,1 [9,5; 28,7]; $p < 0,0001$; 360 mg: 16,2 [6,4; 26,0]; $p = 0,0012$).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Substudien der Induktionsstudie verzichtet und nur die Phase-III-Studie der Induktion berichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.7 Rektale Blutung (RBS) – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung der rektalen Blutung

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>Die Schwere der rektalen Blutung wird durch den Subscore RBS des Mayo Scores auf einer Skala von 0 („keine Blutung“) bis 3 („Ausscheidung von Blut auch ohne Stuhl“) Punkten kategorisiert.</p> <p>Der RBS wurde in der Induktionsstudie INSPIRE zu Baseline, Woche 4, Woche 8 und zu Woche 12 und in der Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 0 (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE), Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zu Woche 52 der Erhaltung erhoben.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem RBS = 0 dargestellt. Der Anteil der Patienten beruht auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines adjustierten CMH-Tests. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die adjustierte RD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Der RBS wird für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI-Analyse ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RBS: Rectal Bleeding Score; RD: Risikodifferenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rektale Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für rektale Blutung (RBS = 0) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase zu Woche 12			
INSPIRE [1.200 mg]	365/650 (56,2)	112/325 (34,5)	21,7 [15,4; 28,0] p < 0,0001
Erhaltungsphase zu Woche 52			
COMMAND [180 mg]	119/179 (66,5)	87/183 (47,5)	19,3 [9,7; 29,0] p < 0,0001
COMMAND [360 mg]	111/186 (59,7)		12,8 [2,8; 22,7] p = 0,0121
Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A Imputation: NRI-MI RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RBS: Rectal Bleeding Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 12 und 52 hatten mehr Patienten unter Risankizumab keine rektalen Blutungen (RBS = 0) als unter Placebo. Diese positiven Effekte der Behandlung mit Risankizumab waren statistisch signifikant, sowohl zu Woche 12 in der Studie INSPIRE (1.200 mg 56,2 % bzw. Placebo 34,5 %; RD [95 %-KI]: 21,7 [15,4; 28,0]; p < 0,0001) als auch zu Woche 52 in der Studie COMMAND (180 mg 66,5 % bzw. 360 mg 59,7 % bzw. Placebo 47,5 %; RD [95 %-KI]: 180 mg: 19,3 [9,7; 29,0]; p < 0,0001; 360 mg: 12,8 [2,8; 22,7]; p = 0,0121).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Substudien der Induktionsstudie verzichtet und nur die Phase-III-Studie der Induktion berichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.8 Imperativer Stuhldrang – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des imperativen Stuhldrangs

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>Der imperative Stuhldrang wurde in einem Patiententagebuch täglich über eine dichotome Skala mit den Antwortmöglichkeiten „ja“ oder „nein“ abgefragt. Anschließend wurde die Anzahl der Tage mit imperativem Stuhldrang über die letzten drei verfügbaren Tage innerhalb der letzten zehn Tage vor der jeweiligen Studienvisite aufsummiert (ja = 1; nein = 0). Der Score hat somit einen Wertebereich von 0 bis 3.</p> <p>Das Patiententagebuch wurde in der Induktionsstudie INSPIRE zu Baseline, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 ausgewertet. In der Erhaltungsstudie COMMAND wurde das Patiententagebuch zu Woche 0 (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE), Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zu Woche 52 der Erhaltung ausgewertet.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem Score von 0 (kein imperativer Stuhldrang) dargestellt. Der Anteil der Patienten beruht auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines adjustierten CMH-Tests. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die adjustierte RD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Der imperative Stuhldrang wird für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI-Analyse ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RD: Risikodifferenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für imperativer Stuhldrang in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für imperativer Stuhldrang = 0 aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase zu Woche 12			
INSPIRE [1.200 mg]	287/650 (44,1)	90/325 (27,7)	16,3 [10,3; 22,4] p < 0,0001
Erhaltungsphase zu Woche 52			
COMMAND [180 mg]	96/179 (53,6)	57/183 (31,1)	22,6 [13,1; 32,2] p < 0,0001
COMMAND [360 mg]	92/186 (49,4)		18,4 [8,8; 28,0] p = 0,0002
Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A Imputation: NRI-MI RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 12 und 52 trat bei mehr Patienten unter Risankizumab kein imperativer Stuhldrang auf als unter Placebo. Diese positiven Effekte der Behandlung mit Risankizumab waren statistisch signifikant, sowohl zu Woche 12 in der Studie INSPIRE (1.200 mg 44,1 % bzw. Placebo 27,7 %; RD [95 %-KI]: 16,3 [10,3; 22,4]; p < 0,0001) als auch zu Woche 52 in der Studie COMMAND (180 mg 53,6 % bzw. 360 mg 49,4 % bzw. Placebo 31,1 %; RD [95 %-KI]: 180 mg: 22,6 [13,1; 32,2]; p < 0,0001; 360 mg: 18,4 [8,8; 28,0]; p = 0,0002).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da eine Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.9 Abdominalschmerzen – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung der Abdominalschmerzen

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>Die Abdominalschmerzen wurden in einem Patiententagebuch täglich über eine Skala von 0 bis 3 (0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer) abgefragt. Anschließend wurde ein tagesdurchschnittlicher Mittelwert über die letzten drei verfügbaren Tage innerhalb der letzten zehn Tage vor der jeweiligen Studienvisite gebildet. Der Score hat somit einen Wertebereich von 0 bis 3.</p> <p>Das Patiententagebuch wurde in der Induktionsstudie INSPIRE zu Baseline, Woche 4, Woche 8 und Woche 12 ausgewertet. In der Erhaltungsstudie COMMAND wurde das Patiententagebuch zu Woche 0 (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE), Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48 und zu Woche 52 der Erhaltung ausgewertet.</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird der Anteil an Patienten mit einem Score von 0 (Schmerzfreiheit) dargestellt. Der Anteil der Patienten beruht auf der ITT-Population. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe eines adjustierten CMH-Tests. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die adjustierte RD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Abdominalschmerzen werden für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt. Fehlende Werte wurden mittels NRI-MI-Analyse ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RD: Risikodifferenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abdominalschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Abdominalschmerzen (Schmerzfreiheit) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase zu Woche 12			
INSPIRE [1.200 mg]	232/650 (35,8)	86/325 (26,5)	9,3 [3,4; 15,3] p = 0,0021
Erhaltungsphase zu Woche 52			
COMMAND [180 mg]	84/179 (46,9)	54/183 (29,5)	17,0 [7,4; 26,7] p = 0,0005
COMMAND [360 mg]	70/186 (37,8)		8,2 [-1,3; 17,7] p = 0,0895
Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A Imputation: NRI-MI RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NRI-MI: Non-Responder-Imputation Incorporating Multiple Imputation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich des Anteils an Patienten ohne Abdominalschmerzen. Zu Woche 12 nach Therapiebeginn traten bei statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 1.200 mg Risankizumab in der Studie INSPIRE keine Abdominalschmerzen auf als unter Placebo (1.200 mg 35,8 % bzw. Placebo 26,5 %; RD [95 %-KI]: 9,3 [3,4; 15,3]; p = 0,0021).

Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab zeigte sich ebenso in der Erhaltungsstudie COMMAND. Zu Woche 52 traten bei statistisch signifikant mehr Patienten mit 180 mg Risankizumab keine Abdominalschmerzen auf als unter Placebo (180 mg 46,9 % bzw. Placebo: 29,5 %; RD [95 %-KI]:17,0 [7,4; 26,7]; $p = 0,0005$). Unter 360 mg Risankizumab zeigte sich ein numerischer Vorteil. Hier traten ebenfalls bei mehr Patienten keine Abdominalschmerzen auf als unter Placebo (360 mg 37,8 % bzw. Placebo 29,5 %, $p = 0,0895$).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da eine Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.10 Hospitalisierung – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung der Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>In der Induktionsstudie INSPIRE wird die (CU-bedingte) Hospitalisierung anhand einer dichotomen Variable beschrieben. Dabei steht „ja“ für Patienten, die mindestens eine CU-bedingte Hospitalisierung und „nein“ für Patienten, die keine CU-bedingte Hospitalisierung während der 12-wöchigen Induktionsphase hatten.</p> <p>In der Erhaltungsstudie COMMAND wird die (CU-bedingte) Hospitalisierung auf Basis von Inzidenzraten (IR) erfasst. Die IR werden expositionsbedingt nach Zeit unter Risiko adjustiert. Die Zeit unter Risiko ergibt sich für Patienten mit einem Ereignis (CU-bedingte Hospitalisierung) als Zeit von der ersten Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zu dem ersten Ereignis vor dem Erhalt einer Rescue-Therapie. Für Patienten, die kein Ereignis hatten oder ein Ereignis erst nach Beginn einer Rescue-Therapie hatten, wird Zeit unter Risiko als Zeit von der ersten Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Ende der Follow-up-Periode gewertet. Das Ende des Follow-up kann dabei entweder eine Rescue-Visite im Rahmen einer möglichen Rescue-Therapie, der Zeitpunkt der letzten Studienmedikation + 140 Tage (im Fall eines vorzeitigen Therapieabbruchs oder eines Nichteintritts in Substudie 3), oder die erste Studienmedikation in Substudie 3 sein.</p> <p>Die Hospitalisierung wurde im Rahmen der UE erhoben. In der Induktionsstudie INSPIRE wurden UE vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis 140 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder bis zur ersten Verabreichung in Induktionsphase 2 oder bis zur ersten Verabreichung in der Studie COMMAND) erfasst. In der Erhaltungsstudie COMMAND wurden UE vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis 140 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder bis zur ersten Verabreichung in Substudie 3) erfasst.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Anzahl der Patienten mit CU-bedingter Hospitalisierung für die Induktionsstudie INSPIRE dargestellt, sowie die IR für die Erhaltungsstudie COMMAND. Der Anteil der Patienten beruht auf der ITT-Population.</p> <p>In der Induktionsstudie INSPIRE erfolgt die statistische Analyse auf Basis einer Normal-Approximation der Binomialverteilung. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die Ratendifferenz (RD) mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Die Berechnung des p-Wertes wurde mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests ermittelt oder mit dem exakten Test von Fisher, wenn mehr als 20 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit von weniger als 5 aufwiesen. In der Erhaltungsstudie COMMAND erfolgt die statistische Analyse auf Basis einer Normal-Approximation der Poisson-Verteilung. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die Inzidenzratendifferenz (IRD) mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Die CU-bedingte Hospitalisierung wird für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>
<p>CU: Colitis ulcerosa; KI: Konfidenzintervall; IRD: Inzidenzratendifferenz; ITT: Intention-to-Treat; RD: Ratendifferenz; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Hospitalisierung aus der RCT INSPIRE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase zu Woche 12			
INSPIRE [1.200 mg]	5/650 (0,8)	18/325 (5,5)	-4,8 [-7,3; -2,2] p < 0,0001
Analysepopulation INSPIRE: ITT2 RD = Ereignisrate Risankizumab – Ereignisrate Placebo			

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

Studie	Risankizumab	Placebo	Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Das 95 %-KI basiert auf einer Normal-Approximation der Binomialverteilung. Der p-Wert basiert auf dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher, wenn mehr als 20 % der Zellen eine erwartete Anzahl von weniger als 5 aufweisen. Eine RD kleiner Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar.			
ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Ratendifferenz			

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Hospitalisierung aus der RCT COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab		Placebo		Risankizumab vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (Zeit unter Risiko ^a)	IR	Patienten mit Ereignis n/N (Zeit unter Risiko ^a)	IR	IRD [95 %-KI] p-Wert
Erhaltungsphase zu Woche 52					
COMMAND [180 mg]	1/179 (172,8)	0,6	5/183 (163,3)	3,1	-2,5 [-5,4; 0,4] p = 0,0949
COMMAND [360 mg]	2/186 (164,7)	1,2			-1,8 [-5,0; 1,3] p = 0,2531
Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A a: In Patientenjahren IRD wird berechnet aus IR Risankizumab – IR Placebo. Das 95 %-KI und der p-Wert basieren auf einer Normal-Approximation der Poisson-Verteilung. Eine IRD kleiner Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. IR: Inzidenzrate; IRD: Inzidenzratendifferenz; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich des Anteils an Patienten mit CU-bedingter Hospitalisierung. Zu Woche 12 nach Therapiebeginn traten in der Studie INSPIRE bei statistisch signifikant weniger Patienten unter der Behandlung mit 1.200 mg Risankizumab CU-bedingte Hospitalisierungen auf als unter Placebo (1.200 mg 0,8 % bzw. Placebo 5,5 %; RD [95 %-KI]: -4,8 [-7,3; -2,2]; $p < 0,0001$).

In beiden Risankizumab-Armen der Studie COMMAND zeigten sich numerische Vorteile. Hier traten zu Woche 52 ebenfalls weniger CU-bedingte Hospitalisierungen auf als unter Placebo (IR 180 mg 0,6 bzw. 360 mg 1,2 bzw. Placebo 3,1; 180 mg: $p = 0,0949$, 360 mg: $p = 0,2531$).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Substudien der Induktionsstudie verzichtet und nur die Phase-III-Studie der Induktion berichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore)

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des IBDQ-Gesamtscores beschrieben. Der IBDQ erfasst vier Domänen mittels 32 Items: Darmsymptome (10 Fragen), Sozialfunktion (5 Fragen), systemische Symptome (5 Fragen) und emotionale Funktion (12 Fragen).</p> <p>Jedes Item kann auf einer Skala von 1 (schlechteste Situation) bis 7 (beste Situation) bewertet werden. Der Wertebereich der Gesamtpunktzahl reicht von 32 bis 224 Punkten, wobei eine höhere Gesamtpunktzahl eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität indiziert.</p> <p>Der IBDQ wurde in der Induktionsstudie INSPIRE zu Baseline und zu Woche 12 erhoben. In der Erhaltungsstudie COMMAND wurde der IBDQ zu Woche 0 (entspricht Woche 12 der Studie INSPIRE), Woche 16, Woche 32 und zu Woche 52 der Erhaltung erhoben.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung des IBDQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline der Studie INSPIRE dargestellt. Die Analyse beruht auf der ITT-Population. Die statistischen Analysen für die Veränderungen gegenüber Baseline erfolgten in der Induktionsstudie INSPIRE mittels ANCOVA mit den entsprechenden Stratifizierungsvariablen. Fehlende Stratifizierungsvariablen zu Baseline wurden per IRT zugewiesen. Die statistischen Analysen für die Veränderungen gegenüber Baseline erfolgten in der Erhaltungsstudie COMMAND mittels MMRM mit den entsprechenden Stratifizierungsvariablen. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde als Effektmaß die MWD mit dem 95 %-KI und zugehörigem p-Wert berechnet. Die Verbesserung des IBDQ-Gesamtscore wird für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 gegenüber der Erhebung zu Baseline dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels RTB-MI-Analyse ersetzt.</p>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IRT: Interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; RTB-MI: Multiple Imputation Incorporating Return-to-Baseline</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ-Gesamtscore) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab				Placebo				Risankizumab vs. Placebo
	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	N	Baseline MW (SD)	Visite MW (SD)	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase zu Woche 12									
INSPIRE [1.200 mg]	619	123,0 (k. A.)	166,5 (k. A.)	42,6 (1,49)	310	125,4 (k. A.)	149,3 (k. A.)	24,3 (2,11)	18,3 [13,4; 23,3] p < 0,0001
Erhaltungsphase zu Woche 52									
COMMAND [180 mg]	168	119,9 (k. A.)	174,6 (k. A.)	52,6 (3,89)	172	126,1 (k. A.)	157,0 (k. A.)	35,0 (4,01)	17,5 [8,0; 27,1] p = 0,0003
COMMAND [360 mg]	168	123,4 (k. A.)	170,2 (k. A.)	50,3 (4,12)					15,2 [5,2; 25,3] p = 0,0031
Analysepopulation INSPIRE: ITT2; Analysepopulation COMMAND: ITT1RN_A Imputation: RTB-MI Die Mittelwertdifferenz in der Induktionsstudie INSPIRE basiert auf einer ANCOVA mit dem Baseline-Wert, der Behandlungsgruppe und den Hauptstratifizierungsvariablen als feste Effekte. Die Mittelwertdifferenzen in der Erhaltungsstudie COMMAND basieren auf einem MMRM mit den Baseline-Werten (Baseline der Studie INSPIRE sowie Woche 0 der Studie COMMAND), der Behandlungsgruppe, der Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite sowie den Hauptstratifizierungsfaktoren als Kovariablen. Eine Mittelwertdifferenz größer Null stellt einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo dar. ANCOVA: Kovarianzanalyse; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RTB-MI: Multiple Imputation Incorporating Return-to-Baseline; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Δ: Veränderung im Vergleich zu Baseline bzw. Unterschied zwischen den Behandlungsarmen									

Unter der Behandlung mit Risankizumab wiesen die Patienten sowohl zu Woche 12 nach Therapiebeginn als auch zu Woche 52 der Erhaltung eine größere Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf als unter Placebo.

Zu Woche 12 zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des IBDQ-Gesamtscores gegenüber Baseline eine größere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Risankizumab-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm (Differenz Δ [95 %-KI]: 18,3 [13,4; 23,3]; $p < 0,0001$). Zu Woche 52 der Erhaltung zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des IBDQ-Gesamtscores gegenüber Baseline der Induktion eine größere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl im 180 mg als auch im 360 mg Risankizumab-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm (Differenz Δ [95 %-KI]: 180 mg: 17,5 [8,0; 27,1]; $p = 0,0003$; 360 mg: 15,2 [5,2; 25,3]; $p = 0,0031$).

Die Ergebnisse zum IBDQ-Gesamtscore zeigen damit insgesamt eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Placebo-Behandlung.

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Substudien der Induktionsstudie verzichtet und nur die Phase-III-Studie der Induktion berichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.12 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung der Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
INSPIRE COMMAND	<p>Folgende UE werden in der Nutzenbewertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamtrate) • SUE (Gesamtrate) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führten (Gesamtrate und nach SOC/PT) • UE, die zum Tod führten • UE nach SOC und PT in ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm • UESI jeglichen Schweregrads (Gesamtrate) <p>Im SAP präspezifizierte UESI waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE (adjudiziert) • Erweiterte MACE (adjudiziert) • Schwerwiegende Infektionen • Aktive Tuberkulose • Opportunistische Infektionen (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster) • Herpes Zoster • Malignität • NMSC • Malignität außer NMSC • Überempfindlichkeitsreaktionen • Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen • Adjudizierte anaphylaktische Reaktionen • Hepatische Ereignisse • Reaktionen an der Injektionsstelle <p>Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 25.1.</p> <p>In der Induktionsstudie INSPIRE wurden UE vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis 140 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder bis zur ersten Verabreichung in Induktionsphase 2 oder bis zur ersten Verabreichung in der Studie COMMAND) erfasst. In der Erhaltungsstudie COMMAND wurden UE vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis 140 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder bis zur ersten Verabreichung in Substudie 3) erfasst.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wird für die Induktionsstudie INSPIRE zu Woche 12 und für die Erhaltungsstudie COMMAND zu Woche 52 dargestellt. Die Analyse der UE basierte auf der Safety-Population. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt deskriptiv.</p>
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

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

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für UE-Gesamtraten aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verträglichkeit	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
UE	276/651 (42,4)	160/324 (49,4)	140/193 (72,5)	138/195 (70,8)	150/196 (76,5)
SUE	15/651 (2,3)	33/324 (10,2)	10/193 (5,2)	10/195 (5,1)	16/196 (8,2)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	16/651 (2,5)	33/324 (10,2)	3/193 (1,6)	6/195 (3,1)	10/196 (5,1)
UE, die zum Therapieabbruch führten	4/651 (0,6)	12/324 (3,7)	3/193 (1,6)	5/195 (2,6)	3/196 (1,5)
UE, die zum Tod führten	1/651 ^a (0,2)	0/324 (0,0)	0/193 (0,0)	1/195 ^b (0,5)	0/196 (0,0)
<p>Analysepopulation INSPIRE: SA2; Analysepopulation COMMAND: SA1RN</p> <p>a: Der Todesfall wurde der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und dem PT COVID-19-Lungenentzündung zugeordnet.</p> <p>b: Der Todesfall wurde der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) und dem PT Adenokarzinom des Kolons zugeordnet.</p> <p>COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SA: Safety Analysis; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC/PT	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Herzerkrankungen	1/651 (0,2)	0/324 (0,0)	1/193 (0,5)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Palpitationen	1/651 (0,2)	0/324 (0,0)	-	-	-
Extrasystolen	-	-	1/193 (0,5)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/651 (0,2)	7/324 (2,2)	2/193 (1,0)	2/195 (1,0)	0/196 (0,0)
Colitis ulcerosa	1/651 (0,2)	7/324 (2,2)	1/193 (0,5)	2/195 (1,0)	0/196 (0,0)
Colitis	-	-	1/193 (0,5)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	1/193 (0,5)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Ermüdung	-	-	1/193 (0,5)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)

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

SOC/PT	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Leber- und Gallenerkrankungen	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)			
Leberzirrhose	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2/651 (0,3)	1/324 (0,3)	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	1/196 (0,5)
COVID-19-Lungenentzündung	1/651 (0,2)	0/324 (0,0)	-	-	-
Perinealabszess	1/651 (0,2)	0/324 (0,0)	-	-	-
Pharynxabszess	0/651 (0,0)	1/324 (0,3)	-	-	-
Campylobacter-Infektion	-		0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	1/196 (0,5)

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

SOC/PT	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Untersuchungen	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)	0/193 (0,0)	1/195 (0,5)	0/196 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)	-	-	-
Aspartataminotransferase erhöht	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)	-	-	-
Leberfunktionstest erhöht	-	-	0/193 (0,0)	1/195 (0,5)	0/196 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	1/196 (0,5)
Arthropathie	-	-	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	1/196 (0,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	-	-	0/193 (0,0)	2/195 (1,0)	0/196 (0,0)
Adenokarzinom des Kolons	-	-	0/193 (0,0)	1/195 (0,5)	0/196 (0,0)
Invasives duktales Mammakarzinom	-	-	0/193 (0,0)	1/195 (0,5)	0/196 (0,0)

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

SOC/PT	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Nervensystems	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)	1/193 (0,5)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Schwindelgefühl	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)	-	-	-
Kopfschmerzen	-	-	1/193 (0,5)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	-	-	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	1/196 (0,5)
Spontanabort	-	-	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	1/196 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)	-	-	-
Generalisierte Angststörung	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)	-	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	1/196 (0,5)
Erythema nodosum	-	-	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	1/196 (0,5)

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

SOC/PT	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gefäßerkrankungen	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)	-	-	-
Tiefe Venenthrombose	0/615 (0,0)	1/324 (0,3)	-	-	-

Analysepopulation INSPIRE: SA2; Analysepopulation COMMAND: SA1RN
 Ein Bindestrich (-) bedeutet, dass in dieser Studie in keinem Arm der Studie bei keinem Patienten ein UE nach dem entsprechenden SOC und PT eingetreten ist. Es werden nur SOC/PT berichtet, die bei mindestens einem Patienten im Verlauf der Studien auftraten.
 COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SA: Safety Analysis; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE nach SOC und PT (in ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm) aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC/PT	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Jegliche UE	276/651 (42,4)	160/324 (49,4)	140/193 (72,5)	138/195 (70,8)	150/196 (76,5)

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

SOC/PT	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36/651 (5,5)	31/324 (9,6)	-	-	-
Anämie	22/651 (3,4)	20/324 (6,2)	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55/651 (8,4)	56/324 (17,3)	54/193 (28,0)	59/195 (30,3)	69/196 (35,2)
Colitis ulcerosa	11/651 (1,7)	33/324 (10,2)	25/193 (13,0)	27/195 (13,8)	29/196 (14,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36/651 (5,5)	22/324 (6,8)	30/193 (15,5)	24/195 (12,3)	11/196 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97/651 (14,9)	51/324 (15,7)	62/193 (32,1)	67/195 (34,4)	73/196 (37,2)
COVID-19	31/651 (4,8)	19/324 (5,9)	17/193 (8,8)	26/195 (13,3)	23/196 (11,7)
Nasopharyngitis	-	-	18/193 (9,3)	12/195 (6,2)	16/196 (8,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	11/193 (5,7)	9/195 (4,6)	11/196 (5,6)

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

SOC/PT	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Untersuchungen	20/651 (3,1)	18/324 (5,6)	11/193 (5,7)	13/195 (6,7)	6/196 (3,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14/651 (2,2)	20/324 (6,2)	7/193 (3,6)	10/195 (5,1)	8/196 (4,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	41/651 (6,3)	15/324 (4,6)	23/193 (11,9)	33/195 (16,9)	33/196 (16,8)
Arthralgie	-	-	11/193 (5,7)	18/195 (9,2)	9/196 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	17/193 (8,8)	17/195 (8,7)	23/196 (11,7)
Kopfschmerzen	-	-	9/193 (4,7)	8/195 (4,1)	15/196 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	6/193 (3,1)	12/195 (6,2)	6/196 (3,1)

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

SOC/PT	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	44/651 (6,8)	14/324 (4,3)	26/193 (13,5)	21/195 (10,8)	26/196 (13,3)
Analysepopulation INSPIRE: SA2; Analysepopulation COMMAND: SA1RN Ein Bindestrich (-) bedeutet, dass in dieser Studie in keinem Arm das entsprechende PT mit $\geq 5\%$ auftrat. COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SA: Safety Analysis; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4-57: Ergebnisse für UESI jeglichen Schweregrads aus den RCT INSPIRE und COMMAND mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UESI	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
MACE (adjudiziert)	0/651 (0,0)	0/324 (0,0)	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Erweiterte MACE (adjudiziert)	0/651 (0,0)	1/324 (0,3)	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Schwerwiegende Infektionen	4/651 (0,6)	4/324 (1,2)	2/193 (1,0)	1/195 (0,5)	4/196 (2,0)

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

UESI	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Aktive Tuberkulose	0/651 (0,0)	0/324 (0,0)	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Opportunistische Infektionen (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster)	0/651 (0,0)	0/324 (0,0)	0/193 (0,0)	1/195 (0,5)	0/196 (0,0)
Herpes Zoster	2/651 (0,3)	0/324 (0,0)	2/193 (1,0)	1/195 (0,5)	3/196 (1,5)
Malignität	0/651 (0,0)	2/324 (0,6)	0/193 (0,0)	2/195 (1,0)	1/196 (0,5)
NMSC	0/651 (0,0)	0/324 (0,0)	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	1/196 (0,5)
Malignität außer NMSC	0/651 (0,0)	2/324 (0,6)	0/193 (0,0)	2/195 (1,0)	0/196 (0,0)
Überempfindlichkeits- reaktionen	25/651 (3,8)	7/324 (2,2)	20/193 (10,4)	10/195 (5,1)	10/196 (5,1)
Schwerwiegende Überempfindlichkeits- reaktionen	0/651 (0,0)	0/324 (0,0)	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)
Adjudizierte anaphylaktische Reaktionen	0/651 (0,0)	0/324 (0,0)	0/193 (0,0)	0/195 (0,0)	0/196 (0,0)

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

UESI	INSPIRE (Woche 12)		COMMAND (Woche 52)		
	Risankizumab 1.200 mg	Placebo	Risankizumab 180 mg	Risankizumab 360 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Hepatische Ereignisse	10/651 (1,5)	13/324 (4,0)	3/193 (1,6)	13/195 (6,7)	1/196 (0,5)
Reaktionen an der Injektionsstelle	4/651 (0,6)	4/324 (1,2)	7/193 (3,6)	5/195 (2,6)	2/196 (1,0)
Analysepopulation INSPIRE: SA2; Analysepopulation COMMAND: SA1RN MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SA: Safety Analysis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					

Ergebnisse für UE-Gesamtraten (INSPIRE, COMMAND, Tabelle 4-54)

Die Gesamtraten der Endpunkte jegliche UE, SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, waren in der Studie INSPIRE zu Woche 12 jeweils unter der Behandlung mit Risankizumab 1.200 mg geringer als unter Placebo. So traten bei 42,4 % der Patienten unter Risankizumab jegliche UE auf und bei 49,4 % unter Placebo. Es traten bei 2,3 % der Patienten unter Risankizumab SUE auf und bei 10,2 % unter Placebo. Bei 2,5 % der Patienten unter Risankizumab und bei 10,2 % der Patienten unter Placebo traten schwere UE auf. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 0,6 % der Patienten unter Risankizumab und bei 3,7 % der Patienten unter Placebo auf. Es starb ein Patient im Risankizumab-Arm und kein Patient im Placebo-Arm. Der Todesfall war bedingt durch ein Lungenversagen aufgrund von COVID-19.

Die Gesamtraten der Endpunkte jegliche UE, SUE und schwere UE, waren in der Studie COMMAND zu Woche 52 sowohl unter 180 mg Risankizumab als auch unter 360 mg Risankizumab geringer als unter Placebo. So traten bei 72,5 % der Patienten unter 180 mg Risankizumab und bei 70,8 % der Patienten unter 360 mg Risankizumab jegliche UE auf und bei 76,5 % unter Placebo. Es traten bei 5,2 % der Patienten unter 180 mg Risankizumab und bei 5,1 % der Patienten unter 360 mg Risankizumab SUE auf und bei 8,2 % unter Placebo. Bei 1,6 % der Patienten unter Risankizumab 180 mg und bei 3,1 % der Patienten unter Risankizumab 360 mg traten schwere UE auf und bei 5,1 % der Patienten unter Placebo. UE, die zum Therapieabbruch führten, traten bei 1,6 % der Patienten unter 180 mg Risankizumab, bei 2,6 % der Patienten unter 360 mg Risankizumab und bei 1,5 % der Patienten unter Placebo auf. Es starb ein Patient im Risankizumab 360 mg-Arm. Der Todesfall trat nach mehr als 140 Tagen nach der letzten Studienmedikation auf und war bedingt durch ein Adenokarzinom des Dickdarms. Dieses wurde diagnostiziert auf Basis der pathologischen Probe, die bei der Screening-Koloskopie der Induktionsstudie INSPIRE gewonnen wurde. Die Diagnose erfolgte nach Einschluss in die Erhaltungsstudie COMMAND.

Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (INSPIRE, COMMAND, Tabelle 4-55)

Bei Betrachtung der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT sind innerhalb der Studie INSPIRE alle SOC und PT $\leq 0,3$ % im Risankizumab-Arm und $\leq 2,2$ % im Placebo-Arm und in der Studie COMMAND $\leq 1,0$ % im 180 mg Risankizumab-Arm, $\leq 1,0$ % im 360 mg Risankizumab-Arm bzw. $\leq 0,5$ % im Placebo-Arm.

Ergebnisse für UE nach SOC und PT (in ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm) (INSPIRE, COMMAND, Tabelle 4-56)

Die Ereignisraten der UE nach SOC und PT, die mit einem Anteil ≥ 5 % auftraten, waren in der Studie INSPIRE zu Woche 12 zwischen den beiden Behandlungsarmen (Risankizumab 1.200 mg und Placebo) vergleichbar. Die häufigsten Ereignisse traten in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, bei 14,9 % der Patienten unter Risankizumab und 15,7 % der Patienten unter Placebo, auf. Die zweithäufigsten Ereignisse traten in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, bei 8,4 % der Patienten unter 1.200 mg Risankizumab und bei 17,3 % der Patienten unter Placebo, auf. Die dritthäufigsten Ereignisse traten in der SOC

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, bei 6,8 % der Patienten unter 1.200 mg Risankizumab und bei 4,3 % der Patienten unter Placebo, auf.

Ebenso waren die Ereignisraten der UE nach SOC und PT, die mit einem Anteil $\geq 5\%$ auftraten, in der Studie COMMAND zu Woche 52 zwischen den drei Behandlungsarmen vergleichbar. Die häufigsten Ereignisse traten in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, bei 32,1 % der Patienten unter 180 mg Risankizumab, bei 34,4 % der Patienten unter 360 mg Risankizumab und bei 37,2 % der Patienten unter Placebo, auf. Die zweithäufigsten Ereignisse traten in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, bei 28,0 % der Patienten im 180 mg Risankizumab-Arm, bei 30,3 % der Patienten im 360 mg Risankizumab-Arm und bei 35,2 % der Patienten im Placebo-Arm, auf. Die dritthäufigsten Ereignisse traten in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, bei 11,9 % der Patienten unter 180 mg Risankizumab, bei 16,9 % der Patienten unter 360 mg Risankizumab und bei 16,8 % der Patienten unter Placebo, auf.

Ergebnisse für UESI jeglichen Schweregrads (INSPIRE, COMMAND, Tabelle 4-57)

Insgesamt waren die bis zu den Analysezeitpunkten (Woche 12 nach Therapiebeginn und Woche 52 der Erhaltung) erfassten UESI über alle Behandlungsgruppen in beiden Studien hinweg überwiegend den Kategorien Überempfindlichkeitsreaktionen und hepatische Ereignisse zuzuordnen. Der Anteil an Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen war in den Risankizumab-Armen vergleichsweise geringfügig höher als in den Placebo-Armen. Bezüglich des Anteils an Patienten mit hepatischen Ereignissen konnte im Vergleich der Risankizumab-Arme mit den Placebo-Armen kein Trend identifiziert werden. Weitere UESI wurden in geringer Anzahl dokumentiert.

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Substudien der Induktionsstudie verzichtet und nur die Phase-III-Studie der Induktion berichtet.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-59 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Studie	Quelle
INSPIRE (M16-067)	Studienbericht inklusive Studienprotokoll und SAP (81, 82) Studienregistereinträge (83-86) Publikation (87)
COMMAND (M16-066)	Studienbericht inklusive Studienprotokoll und SAP (88, 89) Studienregistereinträge (90-96) Publikation (87)
SAP: Statistischer Analyseplan	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					
	RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend
	RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				
ITT: Intention-to-Treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, ergeben sich gemäß den Vorgaben des G-BA die folgenden zwei Fragestellungen bzw. Patientenpopulationen:

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Population A).

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (Population B).

Es liegen zwei zulassungsrelevante, placebokontrollierte Phase-III-Studien vor. Da diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit einer ZVT jedoch nicht den G-BA-Anforderungen entsprechen und daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird im Dossier auf die Darstellung der vom G-BA bestimmten Populationen A und B verzichtet. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Risankizumab wird für die Gesamtpopulation anhand der Induktionsstudie INSPIRE sowie der Erhaltungsstudie COMMAND berichtet.

Evidenzstufe

Die vorliegenden Studien INSPIRE und COMMAND sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerFO des G-BA).

Studienqualität

Induktionsstudie INSPIRE

Die Studie INSPIRE wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, durchgeführt.

Insgesamt wurden 977 Patienten in der Studie INSPIRE mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab 1.200 mg: N = 652; Placebo: N = 325). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein Interaktives Response Technologie System (IRT), wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl fehlgeschlagener Biologikabehandlungen (0, 1 vs. > 1), Steroidbehandlung zu Baseline (ja vs. nein) und Adaptiertem Mayo Score zu Baseline (≤ 7 vs. > 7). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte bewertungsrelevante Studiendauer verblindet. Endpunkte wurden gemäß SAP berichtet und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Erhaltungsstudie COMMAND

Die Erhaltungsstudie COMMAND wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die ein klinisches Ansprechen auf Risankizumab in der Induktionsstudie INSPIRE zeigten, durchgeführt.

Insgesamt wurden 548 Patienten in der Studie COMMAND mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab 180 mg: N = 179; Risankizumab 360 mg: N = 186; Placebo: N = 183). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie vs. Intoleranz oder unzureichendem Ansprechen auf eine fortgeschrittene zielgerichtete Therapie (Advanced Therapy) zu Baseline der Induktionsstudie, letzter i.v. Risankizumab-Induktionsdosis und der klinischen Remission nach dem Adaptierten Mayo Score (gemäß lokaler Bewertung) bei der letzten Visite der Studie INSPIRE. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte bewertungsrelevante Studiendauer verblindet. Endpunkte wurden gemäß SAP berichtet und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet (ITT-Prinzip).

Im vorliegenden Modul 4 A werden die Wochen 12 (INSPIRE) und 52 (COMMAND) als Analysezeitpunkte dargestellt. Die Studien INSPIRE und COMMAND sind jeweils placebokontrolliert. Für die Beurteilung aller Endpunkte wird aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs zur ZVT kein Zusatznutzen beansprucht. Aufgrund ihrer medizinischen Bedeutung werden jedoch die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien INSPIRE und COMMAND dargestellt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Hintergrund

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Die CU ist eine heterogene und multifaktorielle chronisch-entzündliche Erkrankung des Darms, die durch hohe Stuhlfrequenz, blutige Diarrhoen, imperativen Stuhldrang, Tenesmen und abdominale Schmerzen gekennzeichnet ist (5, 7-9, 43). Die meisten Erstdiagnosen werden bereits im frühen Erwachsenenalter, zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr, gestellt (7). Mit zunehmender Krankheitsdauer und anhaltender Krankheitsaktivität nimmt die körperliche Funktionsfähigkeit immer weiter ab und die Lebensqualität der Patienten mit CU wird immens eingeschränkt. Die klinischen Merkmale der CU führen somit zu einer zunehmenden Beeinträchtigung des Alltags, der Funktionsfähigkeit und der psychischen Gesundheit betroffener Patienten; infolgedessen kommt es zu einer deutlich verminderten

Lebensqualität (38, 67-69, 71, 97, 98). Die starke Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit führt zu häufigeren Arbeitsausfällen bis hin zur Arbeitsunfähigkeit (71).

Die primären Therapieziele in der Behandlung der CU bestehen daher im raschen Erreichen einer klinischen Remission und dem Erhalt einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission mit möglichst vollständigem Abklingen der mukosalen Entzündung und der Symptomatik, sodass die Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten wieder verbessert und langfristig erhalten werden kann (5, 9). Diese Therapieziele können bisher jedoch nicht bei allen Patienten erreicht werden, da ein Teil der Patienten nicht ausreichend auf die verfügbaren Therapien anspricht oder einen sekundären Wirkverlust erleidet. Viele Patienten leiden somit weiterhin unter einer unzureichenden Kontrolle ihrer Erkrankung (99). Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten, die eine Langzeittherapie zur dauerhaften Krankheitskontrolle inklusive Mukosaheilung ermöglichen und gleichzeitig eine gute Verträglichkeit bieten.

Die Zulassung von Risankizumab trägt maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei. Anhand randomisierter klinischer Phase-III-Studien wurde gezeigt, dass Risankizumab für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU eine wirksame und sehr gut verträgliche Therapie ist. Die Ergebnisse zu Woche 12 nach Therapiebeginn zeigen die frühe Wirksamkeit von Risankizumab über alle Therapieziele (klinische Remission, Mukosaheilung, Symptomlinderung sowie Vermeidung von Hospitalisierungen und Verbesserung der Lebensqualität) hinweg. Ebenso zeigt sich die langanhaltende Wirksamkeit der Therapie mit Risankizumab bezüglich dieser Therapieziele anhand der Ergebnisse zu Woche 52 der Erhaltung (d. h. zu Woche 64 nach Therapiebeginn). Es wird somit eine schnell eintretende und nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht. Zusätzlich zeichnet sich die Therapie mit Risankizumab durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil aus.

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Risankizumab ergeben sich für das vorliegende Dossier gemäß den Vorgaben des G-BA die folgenden zwei Fragestellungen bzw. Patientenpopulationen (Tabelle 4-71):

Tabelle 4-71: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation (Zielpopulation)			
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen			
Population A			
1	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Risankizumab	Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Ustekinumab oder Ozanimod
Population B			
2	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Risankizumab	Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Filgotinib oder Ozanimod oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)
CU: Colitis ulcerosa; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Für die oben genannten Populationen wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der ZVT ist somit für die Zielpopulation sowie für die Population A und Population B nicht möglich und ein Zusatznutzen wird entsprechend nicht beansprucht. Daher wird auf eine separate Darstellung der vom G-BA bestimmten Populationen verzichtet.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab wurde in der placebokontrollierten Induktionsstudie INSPIRE sowie in der placebokontrollierten Erhaltungsstudie COMMAND untersucht. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind im vorliegenden Nutzendossier ergänzend dargestellt.

Medizinischer Nutzen von Risankizumab – Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

Klinische Remission

Da die CU mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen nicht geheilt werden kann, stellt das rasche Erreichen einer klinischen Remission (neben dem Erhalt einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission) eines der primären Therapieziele in der Behandlung

der CU dar (5). Um eine signifikante Minderung der enormen physischen und psychosozialen Belastungen der Patienten zu erreichen, bedarf es einer Langzeitremission und längerer Zeitintervalle ohne einen Krankheitsrückfall (13); das Erreichen und der Erhalt der klinischen Remission stellt somit einen großen patientenrelevanten Vorteil dar. Die klinische Remission wurde in den dargestellten Studien anhand des Adaptierten Mayo Scores gemessen. Eine Reduktion des Adaptierten Mayo Scores korreliert direkt mit einer vom Patienten wahrnehmbaren Verbesserung der Krankheitsaktivität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist daher als patientenrelevant einzustufen (11, 12).

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich durchweg positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich der klinischen Remission. Bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab eine klinische Remission (20,3 %) als unter Placebo (6,2 %). Der Effekt war anhaltend und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung. Hier erreichten ebenfalls statistisch signifikant mehr Patienten unter beiden Risankizumab-Dosierungen eine klinische Remission (180 mg: 40,2 %, 360 mg: 37,6 %) als unter Placebo (25,1 %).

Die Behandlung mit Risankizumab führt bei Patienten innerhalb kurzer Zeit zum Erreichen einer klinischen Remission, die auch langfristig aufrechterhalten wird. Somit wird eine nachhaltige Krankheitskontrolle ermöglicht.

Steroidfreie klinische Remission

Systemische Steroide werden trotz ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils zur Induktion einer Remission in Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU eingesetzt. In der Remissionserhaltung zeigen Steroide keine Effektivität, führen aber zu schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Langzeittherapie, weshalb sie nicht langfristig eingesetzt werden sollen (5, 9). Je länger die Dauer der Einnahme und die Höhe der Dosis ist, desto ausgeprägter können die Nebenwirkungen einer Steroidtherapie ausfallen (16). Aufgrund der stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose, Katarakte und einem erhöhten Infektionsrisiko, hat das Erreichen einer steroidfreien Remission höchste Priorität (5, 9, 16, 100). Daher besteht ein großer Bedarf für steroidsparende, remissionserhaltende Therapien.

Zu Woche 52 der Erhaltung erreichten mehr Patienten unter beiden Risankizumab-Dosierungen eine steroidfreie klinische Remission (180 mg: 39,6 %, 360 mg: 37,1 %) als unter Placebo (25,1 %). Diese positiven Effekte der Behandlung mit Risankizumab waren statistisch signifikant.

Durch die Behandlung mit Risankizumab können Patienten eine anhaltende Kontrolle ihrer Erkrankung ohne den Einsatz von systemischen Steroiden erreichen, wodurch die gravierenden Nebenwirkungen einer Steroidtherapie vermieden werden.

Klinisches Ansprechen

Zu den besonders belastenden körperlichen Symptomen von CU-Patienten gehören eine hohe Stuhlfrequenz und rektale Blutungen (5, 7-9, 43). Die rasche Linderung dieser Symptome stellt

daher einen großen patientenrelevanten Vorteil dar. Die Verwendung des Adaptierten Mayo Scores zur Messung des klinischen Ansprechens erlaubt eine zusammenfassende Beurteilung der klinischen Symptome (Stuhlfrequenz und rektale Blutungen) und der endoskopischen Ausdehnung der Entzündungsreaktion, wodurch das Gesamtbild der Krankheitsaktivität charakterisiert wird (6, 14). Eine Reduktion des Adaptierten Mayo Scores korreliert direkt mit einer vom Patienten wahrnehmbaren Verbesserung der Krankheitsaktivität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist daher als patientenrelevant einzustufen (11, 12).

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich durchweg positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich des klinischen Ansprechens. Bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab ein klinisches Ansprechen (64,3 %) als unter Placebo (35,7 %). Der Effekt war nachhaltig und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung. Hier erreichten ebenfalls statistisch signifikant mehr Patienten unter beiden Risankizumab-Dosierungen ein klinisches Ansprechen (180 mg: 68,2 %, 360 mg: 62,3 %) als unter Placebo (51,9 %).

Die anhaltende Linderung der belastenden Symptome zusammen mit der Verbesserung des endoskopischen Erscheinungsbilds stellt eine relevante Verbesserung des Krankheitsverlaufs durch die Behandlung mit Risankizumab dar.

Mukosaheilung

Die CU wird pathophysiologisch durch eine chronische Entzündung der Darmmukosa verursacht, daher stellt die Mukosaheilung das übergeordnete Ziel der Behandlung der CU dar (5, 6, 24-26). Die aktuelle Studienlage unterstützt eine Korrelation zwischen dem Erreichen einer Langzeitremission und einer histoendoskopischen Heilung der Mukosa (13, 24). Ferner ist die Mukosaheilung assoziiert mit einer Reduktion der Hospitalisierungsrate, einer Vermeidung von Komplikationen und chirurgischen Eingriffen und einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten (13, 14, 24, 27, 34). Zur Beurteilung der Mukosaheilung wurde die endoskopische Verbesserung herangezogen, welche mittels MES bestimmt wurde.

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich durchweg positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich der Mukosaheilung. Bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab eine Mukosaheilung (36,5 %) als unter Placebo (12,1 %). Der Effekt war nachhaltig und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung. Hier erreichten ebenfalls statistisch signifikant mehr Patienten unter beiden Risankizumab-Dosierungen eine Mukosaheilung (180 mg: 50,8 %, 360 mg: 48,3 %) als unter Placebo (31,7 %).

Da es sich bei CU um eine progressive chronische Erkrankung handelt, ist es von Relevanz, weitere Schädigungen des Darms aufzuhalten. Die Ergebnisse zur Mukosaheilung (endoskopische Verbesserung) zeigten bereits nach 12 Wochen Behandlung mit Risankizumab eine statistisch signifikante Verbesserung, die auch langfristig aufrechterhalten werden konnte. Dies stellt für die Patienten eine deutliche Verbesserung des Krankheitsverlaufs dar, da durch

das Erreichen einer mukosalen Heilung weitere Schädigungen des Darms verhindert werden können.

Stuhlfrequenz (SFS)

Häufiger Stuhldrang ist eines der primären Symptome bei CU, welches die Patienten in ihrem Alltag einschränkt und physisch wie psychisch belastet. Ein schwer kontrollierbarer Stuhldrang und Diarrhoe bedingen Fehlzeiten am Arbeitsplatz, Arbeitslosigkeit und als finale Konsequenz soziale Isolation und die Entwicklung von Depressionen (38, 39). In den dargestellten Studien wurde der Anteil an Patienten mit einem $SFS \leq 1$, d. h. einer Stuhlfrequenz von nicht mehr als 2 Stuhlgängen mehr als normal pro Tag untersucht.

Bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn erreichten mehr Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab eine Reduktion der Stuhlfrequenz (46,7 %) als unter Placebo (24,9 %). Der Effekt war anhaltend und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung. Hier erreichten ebenfalls mehr Patienten unter beiden Risankizumab-Dosierungen eine Reduktion der Stuhlfrequenz (180 mg: 58,7 %, 360 mg: 55,2 %) als unter Placebo (40,4 %). Diese positiven Effekte der Behandlung mit Risankizumab waren statistisch signifikant.

Diese Reduktion der Stuhlfrequenz auf ein normales oder nur noch leicht erhöhtes Niveau geht mit einer deutlichen Linderung der symptomatischen Belastung einher und bedeutet eine spürbare Erleichterung für die Patienten.

Rektale Blutung (RBS)

Rektale Blutungen gehören zur Hauptsymptomatik der CU (5). Sie bedingen eine erhebliche Beeinträchtigung der patientenrelevanten Lebensqualität und tragen somit u. a. zur eingeschränkten sozialen Teilhabe und der Entwicklung einer Depression bei (38, 40). In den dargestellten Studien wurde der Anteil an Patienten mit einem $RBS = 0$, d. h. ohne rektale Blutungen, untersucht.

Bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn hatten mehr Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab keine rektalen Blutungen (56,2 %) als unter Placebo (34,5 %). Der Effekt war anhaltend und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung. Hier hatten ebenfalls mehr Patienten unter beiden Risankizumab-Dosierungen keine rektalen Blutungen (180 mg: 66,5 %, 360 mg: 59,7 %) als unter Placebo (47,5 %). Diese positiven Effekte der Behandlung mit Risankizumab waren statistisch signifikant.

Das Ausbleiben rektaler Blutungen führt zur erheblichen Reduktion physischer und psychischer Belastungen von CU Patienten (5). Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität tritt eine immense Verbesserung durch das Ausbleiben eines der Hauptsymptome ein.

Imperativer Stuhldrang

Imperativer Stuhldrang gehört neben einer hohen Stuhlfrequenz, Diarrhoen und Tenesmen sowie abdominalen Schmerzen zu den häufigsten Symptomen der CU (5, 7-9, 43). Ein wichtiges Therapieziel für CU-Patienten ist daher die Verringerung bzw. das vollständige Ausbleiben von imperativem Stuhldrang (44). In den dargestellten Studien wurde der Anteil

derjenigen Patienten untersucht, die über die vergangenen drei Tage keinen imperativen Stuhldrang verspürten.

Bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn waren mehr Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab frei von imperativem Stuhldrang (44,1 %) als unter Placebo (27,7 %). Der Effekt war von Dauer und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung. Hier waren ebenfalls mehr Patienten unter beiden Risankizumab-Dosierungen frei von imperativem Stuhldrang (180 mg: 53,6 %, 360 mg: 49,4 %) als unter Placebo (31,1 %). Diese positiven Effekte der Behandlung mit Risankizumab waren statistisch signifikant.

Die Behandlung mit Risankizumab ermöglicht einer Vielzahl der Patienten die Befreiung von dem als besonders belastend empfundenen Symptom des imperativen Stuhldrangs, welches die Alltagsaktivitäten und die Lebensqualität stark einschränkt (42, 46).

Abdominalschmerzen

Abdominalschmerzen gehören neben einer hohen Stuhlfrequenz, Diarrhoen und Tenesmen sowie imperativem Stuhldrang zu den häufigsten Symptomen der CU (5, 7-9, 43). Ein wichtiges Therapieziel für CU-Patienten ist daher die Linderung der Abdominalschmerzen, idealerweise bis zur vollkommenen Schmerzfreiheit (44).

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich des Anteils an Patienten ohne Abdominalschmerzen. Bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn waren statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab schmerzfrei (35,8 %) als unter Placebo (26,5 %). Der Effekt war nachhaltig und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung. Hier waren ebenfalls mehr Patienten unter beiden Risankizumab-Dosierungen schmerzfrei (180 mg: 46,9 %, 360 mg: 37,8 %) als unter Placebo (29,5 %). Im Risankizumab 180 mg-Arm war dieser Unterschied statistisch signifikant.

Unter der Behandlung mit Risankizumab kann eine deutliche Linderung der abdominalen Schmerzen erreicht werden. Für die Patienten ist das Erreichen von Schmerzfreiheit ein wichtiges Therapieziel mit direktem Einfluss auf ihre Lebensqualität und somit von besonderer Bedeutung (57).

Hospitalisierung

Im Langzeitverlauf geht CU oft mit irreversiblen Schädigungen des Darms und Komplikationen einher, die häufig eine Hospitalisierung notwendig machen (58). Komplikationen, die zur Hospitalisierung führen, stellen eine starke Einschränkung des Alltags dar und resultieren in physischer und psychischer Belastung sowie einer Beeinträchtigung der Lebensqualität (60).

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich positive Effekte der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Placebo hinsichtlich des Anteils an Patienten mit CU-bedingter Hospitalisierung. Bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn traten bei statistisch signifikant weniger Patienten unter der Behandlung mit Risankizumab CU-bedingte Hospitalisierungen auf (0,8 %) als unter Placebo (5,5 %). Der Effekt war anhaltend und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung.

Hier traten ebenfalls bei weniger Patienten unter beiden Risankizumab-Dosierungen CU-bedingte Hospitalisierungen auf (IR 180 mg: 0,6; 360 mg: 1,2) als unter Placebo (IR 3,1).

Durch die Behandlung mit Risankizumab verringert sich der Anteil an Patienten mit CU-bedingter Hospitalisierung, was einer Reduktion der krankheitsbedingten Belastung der Patienten entspricht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die CU kann weitreichende und schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben (38, 40, 67-71). Mit zunehmender Ausdehnung der mukosalen Entzündung und steigender Krankheitsaktivität wird die Lebensqualität von Patienten enorm eingeschränkt (38, 40, 67-69). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den vorliegenden Studien anhand des IBDQ beurteilt. Dieser Fragebogen ist krankheitsspezifisch und umfasst neben Komponenten zu Symptomen (Darmsymptome und systemische Symptome) auch Komponenten zur emotionalen Funktion und Sozialfunktion (74, 75). Durch den krankheitsspezifischen Fragebogen und die Selbsteinschätzung des Patienten kann die Lebensqualität genau erfasst werden.

Sowohl in der Induktionsstudie (zu Woche 12) als auch in der Erhaltungsstudie (zu Woche 52) zeigte sich in der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß IBDQ bei der Behandlung der CU ein statistisch signifikanter Vorteil von Risankizumab gegenüber Placebo.

Bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn verbesserte sich der Mittelwert des IBDQ unter der Behandlung mit Risankizumab signifikant stärker (um 42,6 Punkte) als unter Placebo (um 24,3 Punkte, Differenz Δ 18,3 Punkte). Der Effekt war von Dauer und zeigte sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung. Hier verbesserte sich der Mittelwert des IBDQ unter der Behandlung mit beiden Risankizumab-Dosierungen ebenfalls signifikant stärker (180 mg: um 52,6 Punkte, 360 mg: um 50,3 Punkte) als unter Placebo (um 35,0 Punkte, Differenz Δ 17,5 Punkte bzw. 15,2 Punkte).

Eine langfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. die Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist bei der Therapie der CU von hoher Relevanz für die Patienten (5, 6). Die Behandlung mit Risankizumab erfüllt dieses Ziel und erreicht eine, anhand des krankheitsspezifischen IBDQ-Fragebogens gemessene, deutliche Verbesserung der Lebensqualität.

Verträglichkeit

In den übergeordneten Endpunktkategorien jegliche UE, SUE und schwere UE zeigten sich in den Risankizumab-Armen beider Studien durchgehend geringere Gesamtraten als in den Placebo-Armen, was die sehr gute Verträglichkeit der Behandlung mit Risankizumab verdeutlicht. So traten in der Studie INSPIRE bei 2,3 % bzw. 2,5 % der Patienten unter Risankizumab SUE und schwere UE auf und bei jeweils 10,2 % der Patienten unter Placebo. In der Studie COMMAND traten in den Risankizumab-Armen bei 5,2 % (180 mg) bzw. 5,1 % (360 mg) der Patienten SUE auf und bei 8,2 % im Placebo-Arm. Schwere UE traten in den Risankizumab-Armen bei 1,6 % (180 mg) bzw. 3,1 % (360 mg) der Patienten und bei 5,1 % der

Patienten unter Placebo auf. Auch bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, war die Gesamtrate im Risankizumab-Arm der Studie INSPIRE geringer (0,6 %) als im Placebo-Arm (3,7 %). In der Studie COMMAND waren die Gesamtraten der UE, die zum Therapieabbruch führten, in den Risankizumab-Armen nur geringfügig höher (1,6 % und 2,6 %) als im Placebo-Arm (1,5 %). Es trat jeweils ein Todesfall in der Studie INSPIRE (Risankizumab 1.200 mg) und der Studie COMMAND (Risankizumab 360 mg) auf, diese waren bedingt durch ein Lungenversagen aufgrund von COVID-19 bzw. ein Adenokarzinom des Dickdarms.

Die erfassten UESI waren über alle Behandlungsgruppen in beiden Studien hinweg überwiegend den Kategorien Überempfindlichkeitsreaktionen und Hepatische Ereignisse zuzuordnen. Der Anteil an Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen war in den Risankizumab-Armen vergleichsweise geringfügig höher als in den Placebo-Armen. Bezüglich des Anteils an Patienten mit hepatischen Ereignissen konnte im Vergleich der Risankizumab-Arme mit den Placebo-Armen kein Trend identifiziert werden. Weitere UESI wurden in geringer Anzahl dokumentiert.

Zusammenfassend zeigte sich ein sehr positives Sicherheitsprofil von Risankizumab, mit geringeren Gesamtraten an UE, SUE und schweren UE als unter Placebo sowie vergleichbaren Ergebnissen bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, und UESI. Diese Ergebnisse in der Indikation CU bestätigen die bereits bekannten und vielfältigen Langzeitdaten zur guten Verträglichkeit von Risankizumab in den bisher zugelassenen Anwendungsgebieten Plaque Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und Morbus Crohn (1, 101). Die sehr gute Verträglichkeit von Risankizumab unterstreicht den Stellenwert dieser neuen Therapieoption für CU-Patienten.

Schlussfolgerung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab

Risankizumab ist ein neuer selektiver IL-23-Inhibitor, dessen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil in der Indikation CU in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht wurde. In den pivotalen Phase-III-Studien INSPIRE (Induktionsstudie) und COMMAND (Erhaltungsstudie) wurde jeweils im Vergleich zu Placebo eine signifikant bessere, schnell eintretende und langanhaltende Wirksamkeit von Risankizumab, sowie eine sehr gute Verträglichkeit verzeichnet.

Die Studienergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Risankizumab zu einer **frühen klinischen Remission** (Woche 12 nach Therapiebeginn) führt, was einen raschen Wirkeintritt und somit eine schnelle Reduktion der Krankheitsaktivität widerspiegelt. Zudem führt die Therapie mit Risankizumab bei vielen Patienten zu einer **anhaltenden klinischen Remission** (Woche 52 der Erhaltung, d. h. Woche 64 nach Therapiebeginn) und somit einer Langzeitkontrolle der Erkrankung. Die Ergebnisse zur **steroidfreien klinischen Remission** zeigen zudem deutlich, dass unter einer Risankizumab-Therapie das Erreichen einer klinischen Remission ohne den Einsatz von Steroiden für viele Patienten möglich wird. Dies stellt eine patientenrelevante und wichtige Verbesserung dar, da dadurch das Risiko von gravierenden steroidassoziierten Nebenwirkungen verringert werden kann. Ebenso bestätigen die Ergebnisse zum **klinischen Ansprechen**, dass die Behandlung mit Risankizumab einem Großteil der Patienten eine schnelle und anhaltende Linderung der belastenden Symptome ermöglicht.

Darüber hinaus wurden zu beiden Analysezeitpunkten unter Risankizumab statistisch signifikante Vorteile bezüglich der endoskopischen Verbesserung erreicht, die zur Beurteilung der **Mukosaheilung** herangezogen wird. Die Ergebnisse zeigen, dass es durch eine Behandlung mit Risankizumab bei vielen Patienten zu einer rasch eintretenden und nachhaltigen Heilung der Mukosa kommt. Somit kann mithilfe von Risankizumab die pathophysiologische Ursache der Erkrankung behandelt werden, sodass sich die Prognose der Patienten deutlich verbessert.

Der Einfluss einer Risankizumab-Therapie auf die stark belastende **Symptomatik** der CU-Patienten wurde mithilfe mehrerer Endpunkte erfasst, um das breite Spektrum der relevanten Symptome abbilden zu können. Hier zeigten sich unter Risankizumab deutliche Verbesserungen bezüglich der Hauptsymptome der CU: erhöhte **Stuhlfrequenz, rektale Blutungen, imperativer Stuhldrang und Abdominalschmerzen**. Positive Effekte wurden bereits zu Woche 12 nach Therapiebeginn erreicht und zeigten sich ebenso zu Woche 52 der Erhaltung, sodass von einem nachhaltigen Effekt ausgegangen werden kann. Die Behandlung mit Risankizumab führt durch die Reduktion der Symptomlast zu einer Linderung der physischen und psychischen Belastung der Patienten und in der Folge zu einer Verbesserung ihrer Lebensqualität. Auch die Anzahl der Patienten mit einer CU-bedingten **Hospitalisierung** kann durch die Behandlung mit Risankizumab verringert werden, was ebenfalls einer Reduktion der krankheitsbedingten Belastung, z. B. durch Komplikationen oder irreversible Schädigungen des Darms, entspricht.

Zudem kann unter der Therapie mit Risankizumab eine signifikante **Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**, gemessen anhand des krankheitsspezifischen IBDQ-Fragebogens, erzielt werden. Dieser Effekt wurde in den Studien sowohl zu Woche 12 nach Therapiebeginn als auch zu Woche 52 der Erhaltung beobachtet, entsprechend den in den Wirksamkeitsendpunkten gezeigten schnell eintretenden und langanhaltenden Verbesserungen durch die Risankizumab-Therapie.

Im Rahmen der Untersuchungen zur **Verträglichkeit** wurden im Vergleich zwischen der aktiven Therapie mit Risankizumab und Placebo keine wesentlichen Unterschiede beobachtet. Somit zeigte sich in Übereinstimmung mit den bereits bekannten Verträglichkeitsdaten zu Risankizumab in anderen zugelassenen Anwendungsgebieten ein sehr positives Sicherheitsprofil.

Insgesamt zeigen die Studienergebnisse deutliche positive Effekte zugunsten von Risankizumab bezüglich aller **patientenrelevanten Therapieziele**. Gleichzeitig bietet Risankizumab ein **bestätigtes, sehr gutes Sicherheitsprofil** und ist daher von erheblichem Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit CU. Da viele Patienten bisher unter einer unzureichenden Kontrolle ihrer Erkrankung leiden und die Therapieziele in vielen Fällen noch nicht erreicht werden können, stellt Risankizumab eine wertvolle neue Therapieoption zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in der CU dar.

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

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

Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Population A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Nicht belegt
<u>Population B:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Nicht belegt
CU: Colitis ulcerosa; TNF: Tumornekrosefaktor	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone. Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: Juli 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Mirikizumab (Colitis Ulcerosa, vorbehandelt).

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6409/2024-01-18-AM-RL-XII-Mirikizumab-D-950.pdf>. [Zugriff am: 03.07.2024]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-083. 2017.
 4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. Stand: 28. Juni 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
 5. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). Januar 2024 – AWMF-Registriernummer: 021-009. Z Gastroenterol 2024;62:769–858.
 6. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. J Crohns Colitis. 2019;13(3):273-84.
 7. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(33-34):564-74.
 8. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet. 2017;389(10080):1756-70.
 9. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022;16(1):2-17.
 10. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2008;2(1):1-23.
 11. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2008;14(12):1660-6.
 12. Naegeli AN, Hunter T, Dong Y, Hoskin B, Middleton-Dalby C, Hetherington J, et al. Full, Partial, and Modified Permutations of the Mayo Score: Characterizing Clinical and Patient-Reported Outcomes in Ulcerative Colitis Patients. Crohns Colitis 360. 2021;3(1):otab007.
 13. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.
 14. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2007;132(2):763-86.
 15. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Draft Guidance. Stand: April 2022. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/158016/download>. [Zugriff am: 03.07.2024]
 16. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. StatPearls. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462>. [Zugriff am: 03.07.2024]
 17. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mamtani R, et al. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With

- Antitumor Necrosis Factor-alpha-Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):405-17.
18. Lewis JD, Gelfand JM, Troxel AB, Forde KA, Newcomb C, Kim H, et al. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1428-35; quiz 36.
 19. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):674-88.
 20. Bokemeyer B, Picker N, Wilke T, Rosin L, Patel H. Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(11):1647-57.
 21. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet.* 2022;399(10341):2113-28.
 22. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76.
 23. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36.
 24. Cazzato G, Colagrande A, Andriola V, Lettini T, Cicco S, Candance PMV, et al. Histological Hallmarks of Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases in the Era of Monoclonal Antibodies Therapy: New Insights and Perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1570-82.
 25. Boal Carvalho P, Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Drugs.* 2017;77(2):159-73.
 26. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1194-201.
 27. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):161-70.
 28. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2021;71(10):1976-87.
 29. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(9):1245-55 e8.
 30. Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, Hovde O, Henriksen M, Huppertz-Hauss G, et al. Outcome of Ulcerative Colitis 20 Years after Diagnosis in a Prospective Population-based Inception Cohort from South-Eastern Norway, the IBSEN Study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):969-79.

31. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(8):1859-69.
32. Ko JK, Auyeung KK. Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Curr Pharm Des.* 2014;20(7):1082-96.
33. Arijs I, De Hertogh G, Lemmens B, Van Lommel L, de Bruyn M, Vanhove W, et al. Effect of vedolizumab (anti-alpha4beta7-integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut.* 2018;67(1):43-52.
34. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):1295-301.
35. Fiorino G, Cesarini M, Indriolo A, Malesci A. Mucosal healing in ulcerative colitis: where do we stand? *Curr Drug Targets.* 2011;12(10):1417-23.
36. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, Mertz Nielsen A. The Impact of Endoscopic Inflammation and Mucosal Healing on Health-related Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis.* 2015;9(8):625-32.
37. Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E, Salemme M, Bassotti G, Villanacci V. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2013;45(12):969-77.
38. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig Liver Dis.* 2021;53(7):803-8.
39. Cottone M, Scimeca D, Mocciaro F, Civitavecchia G, Perricone G, Orlando A. Clinical course of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2008;40 Suppl 2:247-52.
40. Argyriou K, Kapsoritakis A, Oikonomou K, Manolakis A, Tsakiridou E, Potamianos S. Disability in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Correlations with Quality of Life and Patient's Characteristics. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017:6138105.
41. Hibi T, Ishibashi T, Ikenoue Y, Yoshihara R, Nihei A, Kobayashi T. Ulcerative Colitis: Disease Burden, Impact on Daily Life, and Reluctance to Consult Medical Professionals: Results from a Japanese Internet Survey. *Inflamm Intest Dis.* 2020;5(1):27-35.
42. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPs Survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(12):1942-53.
43. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon.* 2019;65(12):100851.
44. Casellas F, Herrera-de Guise C, Robles V, Navarro E, Borrueal N. Patient preferences for inflammatory bowel disease treatment objectives. *Dig Liver Dis.* 2017;49(2):152-6.
45. AbbVie Inc. Clinical Outcome Assessment Dossier: Evidence Supporting the Bowel Urgency Diary Item Questionnaire for Assessment of Bowel Urgency in Patients with Ulcerative Colitis. 2023.
46. Schreiber S, Panés J, Louis E, Holley D, Buch M, Paridaens K. Perception gaps between patients with ulcerative colitis and healthcare professionals: an online survey. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:108.
47. Louis E, Ramos-Goñi JM, Cuervo J, Kopylov U, Barreiro-de Acosta M, McCartney S, et al. A Qualitative Research for Defining Meaningful Attributes for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease from the Patient Perspective. *Patient.* 2020;13(3):317-25.

48. Joyce JC, Waljee AK, Khan T, Wren PA, Dave M, Zimmermann EM, et al. Identification of symptom domains in ulcerative colitis that occur frequently during flares and are responsive to changes in disease activity. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:69.
49. Lonnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life - discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1281-6.
50. Rubin DT, Siegel CA, Kane SV, Binion DG, Panaccione R, Dubinsky MC, et al. Impact of ulcerative colitis from patients' and physicians' perspectives: Results from the UC: NORMAL survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(4):581-8.
51. Sninsky JA, Barnes EL, Zhang X, Long MD. Urgency and Its Association With Quality of Life and Clinical Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(5):769-76.
52. Rapport F, Clement C, Seagrove AC, Alrubaiy L, Hutchings HA, Williams JG. Patient views about the impact of ulcerative colitis and its management with drug treatment and surgery: a nested qualitative study within the CONSTRUCT trial. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):166.
53. Coates MD, Lahoti M, Binion DG, Szigethy EM, Regueiro MD, Bielefeldt K. Abdominal pain in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2207-14.
54. Pittet V, Maillard MH, Michetti P, Swiss IBD Cohort Study. P259 Systematic assessment of patient self-reported signs, symptoms, and nutrition behaviour. *J Crohns Colitis*. 2019;13(Supplement_1):226-7.
55. AbbVie Inc. Clinical Outcome Assessment Dossier: Evidence Supporting the Abdominal Pain Diary Item Questionnaire for Assessment of Frequency of Abdominal Pain in Patients with Ulcerative Colitis. 2023.
56. Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vucelic B, Kaimakliotis I, et al. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease - an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):1030-42.
57. Bakshi N, Hart AL, Lee MC, Williams ACC, Lackner JM, Norton C, et al. Chronic pain in patients with inflammatory bowel disease. *Pain*. 2021;162(10):2466-71.
58. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):198-208.
59. Lo B, Vind I, Vester-Andersen MK, Bendtsen F, Burisch J. Direct and Indirect Costs of Inflammatory Bowel Disease: Ten Years of Follow-up in a Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):53-63.
60. Habibi F, Habibi ME, Gharavinia A, Mahdavi SB, Akbarpour MJ, Baghaei A, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study. *J Res Med Sci*. 2017;22:104.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40->

- 268-6368/2020-02-20 AM-RL-XII Ivacaftor D-479 TrG.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7541/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4835/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: β -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6261/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-945.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
67. Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, Lygren I, Aadland E, Sauar J, et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(5):402-12.
68. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):966-76.
69. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):592-600.
70. Sammut J, Scerri J, Xuereb RB. The lived experience of adults with ulcerative colitis. *J Clin Nurs*. 2015;24(17-18):2659-67.

71. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, et al. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):165-74.
72. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
74. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96(3):804-10.
75. Mitchell A, Guyatt G, Singer J, Irvine EJ, Goodacre R, Tompkins C, et al. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(3):306-10.
76. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut*. 2005;54(6):782-8.
77. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology*. 1994;106(2):287-96.
78. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, Henriksen M, Vatn M, Moum B. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(10):909-18.
79. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(3):261-9.
80. Janke K-H, Klump B, Steder-Neukamm U, Hoffmann J, Häuser W. Validierung der Deutschen Version (Kompetenznetz „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“) des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ-D. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56(7):291-8.
81. AbbVie Inc. Clinical Study Report - INSPIRE (M16-067). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Date of Report: 17. July 2023.
82. AbbVie Inc. Abbreviated Clinical Study Report - Final - INSPIRE (M16-067). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Date of Report: 30. October 2023.
83. ClinicalTrials.gov. NCT03398148 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03398148>. [Zugriff am: 28.06.2024]
84. EU-CTR. 2016-004677-40 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in

- Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004677-40>. [Zugriff am: 28.06.2024]
85. ICTRP. NCT03398148 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398148>. [Zugriff am: 28.06.2024]
86. ICTRP. JPRN-jRCT2080223940 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [M16-067]. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223940>. [Zugriff am: 28.06.2024]
87. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, Colombel JF, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2024.
88. AbbVie Inc. Clinical Study Report - COMMAND (M16-066) - Substudy 1. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis - Date of Report: 28. July 2023.
89. AbbVie Inc. Abbreviated Clinical Study Report - COMMAND (M16-066) - Substudy 2. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis - Date of Report: 22. July 2024.
90. ClinicalTrials.gov. NCT03398135 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Ulcerative Colitis. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03398135>. [Zugriff am: 28.06.2024]
91. EU-CTR. 2016-004676-22 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis. 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004676-22>. [Zugriff am: 28.06.2024]
92. ICTRP. NCT03398135 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Ulcerative Colitis. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398135>. [Zugriff am: 28.06.2024]
93. ICTRP. EUCTR2016-004676-22-DK - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis Who Responded to Induction Treatment in M16-067 or M16-065. 2019. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004676-22-DK>. [Zugriff am: 28.06.2024]
94. ICTRP. EUCTR2016-004676-22-SE - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis. 2023.

- Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004676-22-SE>. [Zugriff am: 28.06.2024]
95. ICTRP. EUCTR2016-004676-22-SK - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis. 2024. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004676-22-SK>. [Zugriff am: 28.06.2024]
 96. ICTRP. JPRN-jRCT2080223951 - Titel: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Ulcerative Colitis [M16-066]. 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223951>. [Zugriff am: 28.06.2024]
 97. O'Hagan P, Limdi J, Akbar A, Tucknott S, Kahol DN. Ulcerative colitis: understanding the impact of ulcerative colitis on everyday life and exploring the unmet needs of patients. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(11):1901-11.
 98. Dignass A, Waller J, Cappelleri JC, Modesto I, Kissler A, Dietz L, et al. Living with ulcerative colitis in Germany: a retrospective analysis of dose escalation, concomitant treatment use and healthcare costs. *J Med Econ.* 2020;23(4):415-27.
 99. D'Amico F, Gomollón F, Bamias G, Magro F, Targownik L, Leitner C, et al. Proportion of inflammatory bowel diseases patients with suboptimal disease control in daily clinical practice-Real-world evidence from the inflammatory bowel diseases-podcast study. *United European Gastroenterol J.* 2024.
 100. Hall NJ, Rubin GP, Hungin AP, Dougall A. Medication beliefs among patients with inflammatory bowel disease who report low quality of life: a qualitative study. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:20.
 101. Gordon KB, Blauvelt A, Bachelez H, Kaplan B, Koetse W, Drogaris L, et al. POS1023 - Long-Term Safety of Risankizumab in Patients With Psoriatic Disease: Findings From Integrated Analyses of 17 Clinical Trials in Psoriasis and 4 in Psoriatic Arthritis. Presented at the European Congress of Rheumatology (EULAR), 1–4 June 2022, Copenhagen, Denmark. 2022.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2024 May 31	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 May 31	
Suchfilter	Wong et al. 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	1994
2	exp risankizumab/	1948
3	(BI-655066 or BI655066 or ABBV-066 or ABBV066).mp.	88
4	1612838-76-2.m.	1909
5	skyrizi.mp.	81
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2029
7	exp ulcerative colitis/ or ulcer* coliti*.mp.	116129
8	exp Colitis, Ulcerative/ or coliti* ulcer*.mp.	105779
9	ulcer* coloproctitis*.mp.	4
10	exp proctocolitis/	1519
11	ulcer* procto-colitis*.mp. or ulcer* proctocolitis*.mp.	81
12	idiopathic procto-colitis*.mp. or idiopathic proctocolitis*.mp.	48
13	colitis gravis*.mp.	9
14	inflammatory bowel disease.mp. or exp inflammatory bowel disease/	243187
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	249164
16	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2384211
17	6 and 15 and 16	210

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 30, 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2024	
Zeitsegment	1946 to May 30, 2024	
Suchfilter	Wong et al. 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	526
2	(BI-655066 or BI655066 or ABBV-066 or ABBV066).mp.	8
3	skyrizi.mp.	23
4	1 or 2 or 3	527
5	exp Colitis, Ulcerative/ or ulcer* coliti*.mp.	62094
6	coliti* ulcer*.mp.	43053
7	ulcer* coloproctitis*.mp.	2
8	ulcer* procto-colitis*.mp. or ulcer* proctocolitis*.mp.	58
9	exp Proctocolitis/	861
10	idiopathic procto-colitis*.mp. or idiopathic proctocolitis*.mp.	34
11	colitis gravis*.mp.	7
12	inflammatory bowel disease.mp. or exp inflammatory bowel disease/	124974
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	133267
14	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1145764
15	4 and 13 and 14	28

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2024	
Zeitsegment	April 2024	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	299
2	(BI-655066 or BI655066 or ABBV-066 or ABBV066).mp.	48
3	skyrizi.mp.	5
4	1 or 2 or 3	310
5	ulcer* coliti*.mp. or exp Colitis, Ulcerative/	6408
6	coliti* ulcer*.mp.	2400
7	ulcer* coloproctitis*.mp.	0
8	ulcer* procto-colitis*.mp. or ulcer* proctocolitis*.mp.	2
9	idiopathic procto-colitis*.mp. or idiopathic proctocolitis*.mp.	2
10	colitis gravis*.mp.	1
11	inflammatory bowel disease.mp. or exp inflammatory bowel disease/	7453
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	10491
13	4 and 12	40

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	03.06.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	Ulcerative Colitis OR UC OR colitis ulcerosa
	Intervention/treatment:	Risankizumab OR 1612838-76-2 OR BI655066 OR BI-655066 OR BI 655066 OR ABBV066 OR ABBV-066 OR ABBV 066 OR Skyrizi
Treffer	6	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.06.2024
Suchstrategie	(ulcerative colitis) AND (Risankizumab OR 1612838-76-2 OR BI655066 OR BI-655066 OR (BI 655066) OR ABBV066 OR ABBV-066 OR (ABBV 066) OR Skyrizi)
Treffer	2

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	03.06.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	Ulcerative colitis OR UC OR colitis ulcerosa
	Intervention:	Risankizumab OR 1612838-76-2 OR BI655066 OR BI-655066 OR BI 655066 OR ABBV066 OR ABBV-066 OR ABBV 066 OR Skyrizi
	Recruitment status:	All
Treffer	9	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT03398135	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03398135	A3 andere Vergleichstherapie
2.	NCT03398148	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03398148	A3 andere Vergleichstherapie
3.	NCT03914261	Expanded Access to Risankizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914261	A5 anderer Studientyp
4.	NCT04254783	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Multiple IV Infusions of Risankizumab on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates Administered Orally in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04254783	A5 anderer Studientyp
5.	NCT06089590	Ibd CAncer and seRious Infections in France (I-CARE 2). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06089590	A5 anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6.	NCT06346288	A Phase 4, Open-Label, Milk-Only Lactation Study to Assess Concentration of Risankizumab in Breast Milk of Lactating Women With Inflammatory Bowel Disease Who Are Receiving Risankizumab Therapeutically. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06346288	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
7.	2016-004676-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004676-22	A3 andere Vergleichstherapie
8.	2016-004677-40	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004677-40	A3 andere Vergleichstherapie
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
9.	NCT03398135	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Ulcerative Colitis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03398135	A3 andere Vergleichstherapie
10.	EUCTR2016-004676-22-DK	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis Who Responded to Induction Treatment in M16-067 or M16-065. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2016-004676-22-DK	A3 andere Vergleichstherapie
11.	EUCTR2016-004676-22-SE	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2016-004676-22-SE	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12.	EUCTR2016-004676-22-SK	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Ulcerative Colitis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004676-22-SK	A3 andere Vergleichstherapie
13.	NCT03398148	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03398148	A3 andere Vergleichstherapie
14.	NCT03914261	Expanded Access to Risankizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914261	A5 anderer Studientyp
15.	NCT04254783	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Multiple IV Infusions of Risankizumab on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates Administered Orally in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254783	A5 anderer Studientyp
16.	JPRN-jRCT2080223940	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis [M16-067]. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223940	A3 andere Vergleichstherapie
17.	JPRN-jRCT2080223951	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects With Ulcerative Colitis [M16-066]. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.06.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223951	A3 andere Vergleichstherapie

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
