

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ozanimod (Zeposia®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 A

*Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer
aktiver Colitis ulcerosa*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	15
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	36
4.2.3 Informationsbeschaffung	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	50
4.2.5.2.1 Teilpopulationen	51
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	52
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	53
4.2.5.2.4 Verwendete statistische Methodik	72
4.2.5.3 Meta-Analysen	74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	83
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	84
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	85
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	88

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	105
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	106
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT	108
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT.....	111
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Klinische Remission – RCT.....	114
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Kortikosteroid-freie Remission – RCT	120
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität – RCT.....	124
4.3.1.3.1.5 Endpunkt Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU – RCT	138
4.3.1.3.1.6 Endpunkt Abheilen der Mukosa – RCT	146
4.3.1.3.1.7 Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS – RCT	156
4.3.1.3.1.8 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 – RCT.....	162
4.3.1.3.1.9 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT	176
4.3.1.3.1.10 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT.....	182
4.3.1.3.1.11 Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse – RCT	187
4.3.1.3.1.12 Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT	194
4.3.1.3.1.13 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse – RCT	200
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	207
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	209
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	210
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	210
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	210
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	211
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche und aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	212
4.3.2.1.1.3 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche	212
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	213
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	215
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	215
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	218
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	218
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	218
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	218
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	219
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	219
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	221

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	222
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	223
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	223
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	224
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	224
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	225
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	238
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	239
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	239
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	239
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	239
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	239
4.6	Referenzliste.....	241
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		249
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		252
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		254
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		256
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		267
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		291

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Ozanimod auf Basis der ITT-Gesamtpopulation der jeweiligen Studienphase von TRUE NORTH.....	19
Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod (CU1)	37
Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod (CU2)	38
Tabelle 4-4: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte	53
Tabelle 4-5: Mayo-Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der CU	56
Tabelle 4-6: Varianten des Mayo-Scores	57
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität.....	111
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase.....	112
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	113
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Klinische Remission	114

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	117
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	118
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Kortikosteroid-freie Remission.....	120
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kortikosteroid-freie Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Kortikosteroid-freie Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität	124
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	127
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	129
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase.....	132
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	133
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zum Krankheitsrückfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase.....	136
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU	138
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung der klinischen Symptomatik der CU aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	140
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	141
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der klinischen Symptomatik der CU aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	143
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	144
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Abheilen der Mukosa	146
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abheilen der Mukosa in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Anteile an Patienten mit Abheilen der Mukosa aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	149

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung des endoskopischen Bilds aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	151
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Anteile an Patienten mit Abheilen der Mukosa aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	152
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung des endoskopischen Bilds aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	154
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS	156
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	158
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	160
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36	162
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Veränderung der Dimensionen und Summenscores des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	165
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Responderanalysen zu den Summenscores des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	169
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung der Dimensionen und Summenscores des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	170
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Responderanalysen zu den Summenscores des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	174
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	176
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	178
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	179
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	182
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	184

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	185
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Schwere unerwünschte Ereignisse	187
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase.....	188
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	191
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	194
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund UE (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	195
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund UE (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	198
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse.....	200
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase	202
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase	204
Tabelle 4-77 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	208
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	208
Tabelle 4-79: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-80: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	215
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	215
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	216

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	216
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	217
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	219
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	219
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	220
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	222
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	222
Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie TRUE NORTH zum medizinischen Nutzen von Ozanimod.....	226
Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	238
Tabelle 4-95 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....	250
Tabelle 4-96 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in Embase	250
Tabelle 4-97 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“	251
Tabelle 4-98 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	252
Tabelle 4-99 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in EU-CTR	252
Tabelle 4-100 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP	253
Tabelle 4-101 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	254
Tabelle 4-102 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	256
Tabelle 4-103 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	260
Tabelle 4-104 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP	262
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRUE NORTH (RPC01-3101)	267

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRUE NORTH (RPC01-3101)	292
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	321

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 4-2: Design und Auswertungspopulationen der Studie TRUE NORTH	95
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven des Anteils an Patienten ohne Krankheitsrückfall für die Erhaltungsphase	137
Abbildung 4-4: Patientenfluss TRUE NORTH (RPC01-3101)	290

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (<i>absolute lymphocyte count</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol Myers Squibb
CCR7	C-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-7
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Elektronische Patientenakte (<i>electronic case report form</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-VAS	EuroQol-5 Dimensions – visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FEV ₁	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (<i>forced vital capacity</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFL	Gesundheitsforen Leipzig GmbH

HbA1c	Anteil des glykosylierten Hämoglobins A1
hCG	humanes Choriongonadotropin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IXRS	<i>Interactive-Voice/Web-based-Response-System</i>
JAK	Janus-Kinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS	Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>)
LSMD	LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>)
MAO	Monoaminoxidase
Max	Maximum
MCS	Psychischer Summenscore (<i>mental composite score</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MID	Klinische Relevanzschwelle (<i>minimal important difference</i>)
Min	Minimum
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measures</i>
MMX	Multi-Matrix
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MTX	Methotrexat
NRI	Non-Responder/Non-Remitter-Imputation
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OCT	Optische Kohärenztomographie (<i>optical coherence tomography</i>)
OR	Odds Ratio
OZA	Ozanimod
Ozanimod-HCl	Ozanimod-Hydrochlorid
PBO	Placebo
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (<i>polymerase chain reaction</i>)

PCS	Körperlicher Summenscore (<i>physical composite score</i>)
PT	Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RD	absolute Risikodifferenz
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (<i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SF-36	<i>Short form (36) health survey</i>
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
ULN	Oberer Normalwert (<i>upper limit of normal</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
W	Woche
WHO	<i>World Health Organization</i>
WPAI-UC	<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Ulcerative Colitis</i>
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
5-ASA	5-Aminosalizylate
6-MP	6-Mercaptopurin

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Zur Beantwortung der Fragestellung werden im vorliegenden Modul 4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

Die Zielpopulation lässt sich, entsprechend der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in die zwei Teilpopulationen CU1 und CU2 unterteilen [1, 2]:

- 1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU1**)
- 2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor [TNF]- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen Janus-Kinase(JAK)-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU2**)

Da die jeweiligen Anwendungsgebiete der zur Behandlung der CU zugelassenen Biologika und des JAK-Inhibitors Tofacitinib, wie auch Ozanimod, ein unzureichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie (bzw. eine entsprechende Unverträglichkeit oder Kontraindikation) voraussetzen, bestehen sowohl Teilpopulation CU1 als auch CU2 aus Patienten mit einem Therapieversagen auf eine konventionelle Therapie.

Hauptkriterium zur Unterscheidung der beiden Patientenpopulationen ist demnach der Vorbehandlungsstatus hinsichtlich Biologika und des JAK-Inhibitors Tofacitinib. Der Teilpopulation CU1 werden in diesem Dossier folglich Studienteilnehmer ohne Vorbehandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor zugerechnet. Der Teilpopulation CU2 werden Patienten mit einer Vorbehandlung mit mindestens einem Biologikum oder JAK-Inhibitor zugeordnet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Nutzenbewertung in CU1 bzw. CU2 wurden Studien eingeschlossen, die alle der im Folgenden aufgeführten Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten:

1. Die Studie untersuchte erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie (**CU1**) bzw. auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor

(CU2) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

2. Ozanimod wurde entsprechend den Angaben der Zulassung angewendet.
3. Es wurde entweder in mindestens einem Vergleichsarm ein Wirkstoff der vom G-BA festgelegten zVT (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab) untersucht oder es liegt ein Placebo-Vergleichsarm vor (zum Zweck adjustierter indirekter Vergleiche über den Brückenkompator Placebo).
4. Es wurde mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen untersucht.
5. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT).
6. Die Studiendauer betrug mindestens 52 Wochen.
7. Die Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen und wurde in deutscher oder englischer Sprache publiziert.

Damit ein Einschlusskriterium als erfüllt gilt, mussten mindestens 80 % der Patienten in der Studie diesem Kriterium entsprechen. Im Einzelfall konnten auch davon abweichende Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Teilpopulationsanalyse ausgewertet werden konnten oder sofern im Einzelfall aus anderen Gründen eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation gerechtfertigt war.

Datenquellen

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod zur Behandlung der mittelschweren bis schweren CU basieren auf der Auswertung der zulassungsbegründenden Studie TRUE NORTH [3].

Bei TRUE NORTH handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Ozanimod zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU. Die Patientenpopulation der Studie umfasst beide relevanten Teilpopulationen CU1 und CU2. Untersucht wurde die zulassungskonforme Dosierung von 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid (Ozanimod-HCl) einmal täglich. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug 52 Wochen, aufgeteilt auf zwei separate Studienphasen – eine 10-wöchige Induktionsphase und eine sich anschließende 42-wöchige Erhaltungsphase. Für die Erhaltungsphase wurden diejenigen Patienten re-randomisiert, die in der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen unter Behandlung mit Ozanimod erreicht hatten. Dementsprechend weisen die beiden Studienphasen jeweils eigene Auswertungspopulationen und statistische Analysen auf.

Es wurden im Rahmen einer systematischen Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken keine Studien identifiziert, die Ozanimod direkt

mit einem Wirkstoff der zVT vergleichen. Zudem ist die Studie TRUE NORTH aufgrund des Studiendesigns aus methodischen Gründen nicht für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT geeignet, wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 erläutert.

Als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der pivotalen, Placebo-kontrollierten Studie TRUE NORTH dargestellt. Die Darstellung erfolgt für beide Studienphasen jeweils auf Basis der *Intention-to-treat* (ITT)-Gesamtpopulation, d. h. gemeinsam für die beiden Teilpopulationen CU1 und CU2.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Studie wurden anhand der Vorgaben der *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) sowie des CONSORT-Flussdiagramms bewertet. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossene Studie einzeln beschrieben und bewertet. Die Bewertung der Aspekte erfolgt getrennt auf Studien- sowie auf Endpunktebene. Die Ergebnisse zu Design und Methodik sowie zu Verzerrungsaspekten wurden in den entsprechenden Bewertungsbögen der Dossiervorlage dokumentiert.

Bei der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie TRUE NORTH handelt es sich um eine RCT. Sie entspricht damit dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Darüber hinaus weist die Studie sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Ergebnissicherheit auf.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH wurden auf Basis der ITT-Gesamtpopulation der jeweiligen Studienphase bewertet, d. h. basierend auf einer gemeinsamen Auswertung der Teilpopulationen CU1 und CU2 und separat für die Induktions- und Erhaltungsphase. Eine solche gemeinsame Auswertung von CU1 und CU2 kann vorgenommen werden, da keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen vorliegen [4].

Für die gesamte Zielpopulation von Ozanimod – d. h. erwachsene Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (CU1) bzw. auf ein Biologikum oder einen JAK-Inhibitor (CU2) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben – zeigte die Behandlung mit Ozanimod gegenüber Placebo die folgenden statistisch signifikanten Vorteile [3]:

- Einen höheren Anteil an Patienten mit Erreichen einer **klinischen Remission** sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase (absolute Risikodifferenz (RD) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,124 [0,075; 0,172] bzw. 0,186 [0,108; 0,264]), in Kombination mit höheren Anteilen an Patienten mit **anhaltender**

klinischer Remission (RD [95 %-KI]: 0,239 [0,091; 0,386]) und **dauerhafter klinischer Remission** (RD [95 %-KI]: 0,082 [0,028; 0,136]) über die Erhaltungsphase hinweg.

- Einen höheren Anteil an Patienten mit einer **Kortikosteroid-freien Remission** zum Ende der Erhaltungsphase (RD [95 %-KI]: 0,152 [0,078; 0,226]).
- Einen höheren Anteil an Patienten mit **klinischem Ansprechen** sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase (RD [95 %-KI]: 0,219 [0,144; 0,293] bzw. 0,192 [0,104; 0,280]) und eine damit einhergehende stärkere Verbesserung der **Krankheitsaktivität** vom Baseline-Wert, gemessen anhand der Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores (Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least squares mean difference*, LSMD) [95 %-KI]: -1,1 [-1,4; -0,7] bzw. -0,5 [-0,9; -0,1]). Auch in Sensitivitäts-/Zusatzanalysen unter Verwendung anderer Varianten des Mayo-Scores (4-Komponenten-Mayo-Score und partieller Mayo-Score) wurde jeweils eine signifikant stärkere Verbesserung beobachtet. Konsistent mit diesen Ergebnissen zeigte sich auch eine stärkere Verbesserung der **ärztlichen Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands** vom Baseline-Wert, gemessen anhand der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes (LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,2] bzw. -0,2 [-0,4; -0,1]), und ein geringerer Anteil an Patienten mit einem **Krankheitsrückfall** während der Erhaltungsphase (13,5 % unter Ozanimod gegenüber 35,7 % unter Placebo).
- Eine Verbesserung der **patientenberichteten klinischen Symptomatik der CU**, sichtbar anhand stärkerer Verbesserungen der Werte der Mayo-Subskalen Rektalblutungen (LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,2] bzw. -0,1 [-0,3; 0,0] nach Induktions- bzw. Erhaltungsphase) und Stuhlfrequenz (LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,5; -0,2] nach der Induktionsphase) vom Baseline-Wert. Damit einhergehend erreichte ein höherer Anteil an Patienten eine **symptomatische Remission**, sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungsphase (RD [95 %-KI]: 0,190 [0,122; 0,258] bzw. 0,180 [0,093; 0,267]).
- Ein stärker ausgeprägtes Abheilen der Mukosa, sichtbar anhand sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase höherer Anteile an Patienten mit Erreichen einer **Mukosalen Heilung** (RD [95 %-KI]: 0,089 [0,049; 0,129] bzw. 0,156 [0,082; 0,229]), einer **endoskopischen Verbesserung** (RD [95 %-KI]: 0,157 [0,097; 0,217] bzw. 0,194 [0,110; 0,277]), einer **endoskopischen Normalisierung** (RD [95 %-KI]: 0,033 [0,002; 0,064] bzw. 0,126 [0,058; 0,193]) und einer **histologischen Remission** (RD [95 %-KI]: 0,108 [0,058; 0,158] bzw. 0,173 [0,096; 0,249]) sowie einer stärkeren Verbesserung des **endoskopischen Bilds** vom Baseline-Wert, gemessen anhand der Mayo-Subskala Endoskopie (LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,4; -0,1] bzw. -0,3 [-0,5; -0,1]).
- Eine Verbesserung des von den Patienten selbst berichteten **allgemeinen Gesundheitszustands** vom Baseline-Wert, gemessen anhand der visuellen Analogskala des EuroQol-5 Dimensions Fragebogens (EQ-5D-VAS), sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch der Erhaltungsphase (LSMD [95 %-KI]: 8,0 [4,7; 11,3] bzw. 5,4 [1,6; 9,2]).

- Eine Verbesserung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**, gemessen anhand des *Short form (36) health survey* (SF-36), die sich u. a. in einer stärkeren Verbesserung des körperlichen Summenscores (*physical composite score*, PCS) vom Baseline-Wert (LSMD [95 %-KI]: 2,95 [1,68; 4,22] bzw. 2,04 [0,39; 3,68] nach Induktions- bzw. Erhaltungsphase) und einem höheren Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des PCS um ≥ 5 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert äußerte (RD: 0,150 nach Induktionsphase bzw. 0,119 nach Erhaltungsphase). Ebenso zeigten sich nach Induktions- und Erhaltungsphase jeweils stärkere Verbesserungen des Werts des Items zum globalen Gesundheitszustand vom Baseline-Wert (LSMD [95 %-KI]: 0,38 [0,21; 0,55] bzw. 0,32 [0,09; 0,54]) sowie einer Reihe von Domänen des SF-36. Die am stärksten ausgeprägten Behandlungsunterschiede lagen nach der Induktionsphase in den Domänen Körperlicher Schmerz (LSMD [95 %-KI]: 7,56 [3,55; 11,58]), Körperliche Rollenfunktion (LSMD [95 %-KI]: 7,28 [3,26; 11,30]) und Soziale Funktionsfähigkeit (LSMD [95 %-KI]: 7,07 [3,06; 11,07]) vor; nach der Erhaltungsphase in den Domänen Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (LSMD [95 %-KI]: 6,26 [2,39; 10,13]) und Körperliche Rollenfunktion (LSMD [95 %-KI]: 5,39 [0,51; 10,26]).

Das in der Studie beobachtete Nebenwirkungsprofil von Ozanimod weist nicht auf patientenrelevante Unterschiede gegenüber einer Placebo-Behandlung hin und ist somit als günstig anzusehen.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum therapeutischen Nutzen von Ozanimod auf Basis der ITT-Gesamtpopulation der jeweiligen Studienphase findet sich in der folgenden Tabelle 4-1. Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen CU1 und CU2 liegen nicht vor. So zeigten insbesondere Subgruppenanalysen gemäß dem Vorbehandlungsstatus bzgl. TNF- α -Antagonisten – der häufigsten Biologika-Vortherapie der der Teilpopulation CU2 zuzuordnenden Patienten – durchgängig konsistente Ergebnisse für beide Subgruppen [4].

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Ozanimod auf Basis der ITT-Gesamtpopulation der jeweiligen Studienphase von TRUE NORTH

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Mortalität		
Mortalität		
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	Nicht berechenbar; ein Todesfall im Studienverlauf	
Morbidität		
Klinische Remission		
Anteil Patienten mit klinischer Remission	RD [95 %-KI]: 0,124 [0,075; 0,172]	RD [95 %-KI]: 0,186 [0,108; 0,264]

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Anteil Patienten mit anhaltender klinischer Remission	<i>Nicht zutreffend</i>	RD [95 %-KI]: 0,239 [0,091; 0,386]
Anteil Patienten mit dauerhafter klinischer Remission	<i>Nicht zutreffend</i>	RD [95 %-KI]: 0,082 [0,028; 0,136]
Kortikosteroid-freie Remission		
Anteil Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission	<i>Nicht zutreffend</i>	RD [95 %-KI]: 0,152 [0,078; 0,226]
Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität		
Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen	RD [95 %-KI]: 0,219 [0,144; 0,293]	RD [95 %-KI]: 0,192 [0,104; 0,280]
Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores ¹ vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -1,1 [-1,4; -0,7]	LSMD [95 %-KI]: -0,5 [-0,9; -0,1]
Zeit bis zum Krankheitsrückfall	<i>Nicht zutreffend</i>	<i>Median nicht erreicht; Anteil Patienten mit Rückfall: 13,5 % vs. 35,7 % (p < 0,001)</i>
Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores ² vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -1,5 [-1,9; -1,0]	LSMD [95 %-KI]: -0,8 [-1,3; -0,2]
Veränderung des partiellen Mayo-Scores vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -1,1 [-1,5; -0,8]	LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,9; 0,0]
Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,2]	LSMD [95 %-KI]: -0,2 [-0,4; -0,1]
Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU		
Veränderung der Mayo-Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,2]	LSMD [95 %-KI]: -0,1 [-0,3; 0,0]
Veränderung der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,5; -0,2]	LSMD [95 %-KI]: -0,1 [-0,3; 0,1]
Anteil Patienten mit symptomatischer Remission	RD [95 %-KI]: 0,190 [0,122; 0,258]	RD [95 %-KI]: 0,180 [0,093; 0,267]
Abheilen der Mukosa		
Anteil Patienten mit Mukosaler Heilung	RD [95 %-KI]: 0,089 [0,049; 0,129]	RD [95 %-KI]: 0,156 [0,082; 0,229]
Anteil Patienten mit endoskopischer Verbesserung	RD [95 %-KI]: 0,157 [0,097; 0,217]	RD [95 %-KI]: 0,194 [0,110; 0,277]
Veränderung der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,4; -0,1]	LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,5; -0,1]
Anteil Patienten mit endoskopischer Normalisierung	RD [95 %-KI]: 0,033 [0,002; 0,064]	RD [95 %-KI]: 0,126 [0,058; 0,193]

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Anteil Patienten mit histologischer Remission	RD [95 %-KI]: 0,108 [0,058; 0,158]	RD [95 %-KI]: 0,173 [0,096; 0,249]
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS		
Veränderung des Werts der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: 8,0 [4,7; 11,3]	LSMD [95 %-KI]: 5,4 [1,6; 9,2]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36		
Veränderung des Summenscores PCS vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: 2,95 [1,68; 4,22]	LSMD [95 %-KI]: 2,04 [0,39; 3,68]
Veränderung des Summenscores MCS vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: 1,42 [-0,30; 3,15]	LSMD [95 %-KI]: 0,89 [-1,33; 3,10]
Veränderung der Werte der acht Dimensionen vom Baseline-Wert:		
Körperliche Funktionsfähigkeit	LSMD [95 %-KI]: 4,57 [1,57; 7,56]	LSMD [95 %-KI]: 3,59 [-0,22; 7,41]
Körperliche Rollenfunktion	LSMD [95 %-KI]: 7,28 [3,26; 11,30]	LSMD [95 %-KI]: 5,39 [0,51; 10,26]
Körperlicher Schmerz	LSMD [95 %-KI]: 7,56 [3,55; 11,58]	LSMD [95 %-KI]: 2,35 [-2,47; 7,17]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	LSMD [95 %-KI]: 4,60 [1,90; 7,29]	LSMD [95 %-KI]: 6,26 [2,39; 10,13]
Vitalität	LSMD [95 %-KI]: 5,24 [1,78; 8,70]	LSMD [95 %-KI]: 2,86 [-1,68; 7,40]
Soziale Funktionsfähigkeit	LSMD [95 %-KI]: 7,07 [3,06; 11,07]	LSMD [95 %-KI]: 3,44 [-1,43; 8,31]
Emotionale Rollenfunktion	LSMD [95 %-KI]: 0,94 [-2,83; 4,71]	LSMD [95 %-KI]: 1,41 [-3,10; 5,92]
Psychisches Wohlbefinden	LSMD [95 %-KI]: 3,50 [0,50; 6,51]	LSMD [95 %-KI]: 2,17 [-1,65; 5,98]
Veränderung des Werts des Items zum globalen Gesundheitszustand vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: 0,38 [0,21; 0,55]	LSMD [95 %-KI]: 0,32 [0,09; 0,54]
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores PCS um ≥ 5 Punkte	RD [p-Wert]: 0,150 [0,0006]	RD [p-Wert]: 0,119 [0,0310]
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores MCS um ≥ 5 Punkte	RD [p-Wert]: 0,027 [0,5432]	RD [p-Wert]: 0,010 [0,8621]

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Nebenwirkungen		
<i>Für Endpunkte zu Nebenwirkungen waren keine statistischen Hypothesentests in Bezug auf mögliche Behandlungsunterschiede vorgesehen. Im Folgenden werden die Gesamtanteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis der jeweiligen Kategorie zusammengefasst (Ozanimod vs. Placebo).</i>		
Unerwünschte Ereignisse	40,1 % vs. 38,0 %	49,1 % vs. 36,6 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4,0 % vs. 3,2 %	5,2 % vs. 7,9 %
Schwere unerwünschte Ereignisse	3,3 % vs. 1,9 %	3,9 % vs. 4,0 %
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	3,3 % vs. 3,2 %	1,3 % vs. 2,6 %
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse ³	3,3 % vs. 0,5 %	4,8 % vs. 3,1 %
Die angegebenen Effektschätzer bzw. Anteile an Patienten beziehen sich für beide Studienphasen (Induktion bzw. Erhaltung) jeweils auf den Vergleich zwischen dem Ozanimod- und dem Placebo-Arm der jeweiligen ITT-Population. Die ITT-Population ist jeweils identisch zur Safety-Population. Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede sind fett dargestellt. ¹⁾ Der 3-Komponenten-Mayo-Score wird auch als auch „9-Punkt-Mayo-Score“ oder „Modifizierter Mayo-Score“ bezeichnet. ²⁾ Der 4-Komponenten-Mayo-Score wird auch als „Gesamt-Mayo-Score“ (<i>Total Mayo Score</i>) bezeichnet. ³⁾ UE aus den folgenden Kategorien wurden als UESI ausgewertet: Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, Makulaödeme, Malignome, schwerwiegende oder opportunistische Infektionen, pulmonale Funktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen CU: Colitis ulcerosa; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensions – visuelle Analogskala; LSMD: Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); MCS: Psychischer Summenscore (<i>mental composite score</i>); PCS: Körperlicher Summenscore (<i>physical composite score</i>); RD: absolute Risikodifferenz; SF-36: <i>Short form (36) health survey</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In den folgenden Abschnitten werden die in Tabelle 4-1 zusammengefassten Ergebnisse der Studie TRUE NORTH im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Patienten näher diskutiert. Unter Einbeziehung weiterer zentraler Aspekte einer Ozanimod-Behandlung wird abschließend ein Fazit zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod getroffen.

Mortalität

Ein Einfluss der Behandlung auf die Mortalität ist nicht erkennbar. Im gesamten Studienverlauf kam es nur zu einem einzigen Todesfall (unter Ozanimod-Behandlung). Dieser Todesfall wurde von Prüfarzt und Sponsor als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend angesehen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Fazit zur Nutzendimension Mortalität

Ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod gegenüber Placebo in der Nutzendimension Mortalität ist nicht belegt.

Morbidität

Der medizinische Nutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte Klinische Remission, Kortikosteroid-freie Remission, Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität, Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU, Abheilen der Mukosa sowie Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS bewertet.

Klinische Remission

Das Erreichen einer klinischen Remission ist ein essentielles Behandlungsziel jeder CU-Therapie [5-12]. Eine klinische Remission bedeutet für die Patienten eine langfristige Vermeidung bzw. deutliche Linderung der am stärksten belastenden CU-Symptome und stellt daher ein zentrales und unmittelbar patientenrelevantes Wirksamkeitskriterium dar.

Sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase hatte mit einer RD von 12,4 % (Induktionsphase) bzw. 18,6 % (Erhaltungsphase) ein signifikant höherer Anteil an Ozanimod-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten eine klinische Remission erreicht. Dieser positive Effekt von Ozanimod hatte auch bei Verwendung einer alternativen Definition der klinischen Remission Bestand.

Zudem zeigten signifikant höhere Anteile der mit Ozanimod behandelten Patienten eine anhaltende klinische Remission (RD: 23,9 %) und eine dauerhafte klinische Remission (RD: 8,2 %).

Die Ergebnisse demonstrieren die Wirksamkeit von Ozanimod im Hinblick auf das Erreichen und langfristige Erhalten einer klinischen Remission, verbunden mit einer patientenrelevanten, bedeutenden Linderung oder sogar Freiheit von belastenden Krankheitssymptomen.

Kortikosteroid-freie Remission

Ein bedeutsamer Anteil der Zielpopulation von Ozanimod wird mit oral verabreichten Kortikosteroiden behandelt. Das Erreichen einer Kortikosteroid-Freiheit ist für diese Patienten ein zentrales Therapieziel, insbesondere aufgrund des erhöhten Risikos für (opportunistische) Infektionen sowie einer Reihe von, bei langfristiger systemischer Kortikosteroid-Therapie als unvermeidbar angesehenen, unerwünschten Nebenwirkungen [5, 6, 8, 10, 12, 13].

Zum Ende der Erhaltungsphase wies ein signifikant höherer Anteil der Ozanimod-behandelten Patienten eine Kortikosteroid-freie Remission, d. h. eine klinische Remission mit gleichzeitiger Freiheit von einer begleitenden Kortikosteroid-Behandlung seit mindestens 12 Wochen, auf (RD: 15,2 %).

Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität

Das klinische Ansprechen ist in der Indikation CU als Verbesserung sowohl der klinischen als auch der endoskopischen Krankheitssymptomatik definiert [6, 7] und entspricht einer

patientenrelevanten Reduktion der Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Krankheitslast.

Konsistent mit den Ergebnissen zur klinischen Remission wurden auch höhere Anteile an Ozanimod-behandelten Patienten mit einem klinischen Ansprechen beobachtet, sowohl zum Ende der Induktionsphase (RD: 21,9 %) als auch zum Ende der Erhaltungsphase (RD: 19,2 %). Auch unter Verwendung einer alternativen Definition des klinischen Ansprechens hatte dieser signifikante Vorteil von Ozanimod Bestand.

Im Einklang damit wurde jeweils eine signifikant höhere Reduktion der Krankheitsaktivität, gemessen als Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert, beobachtet: Für die Induktionsphase betrug die LSMD -1,1 Punkte, für die Erhaltungsphase -0,5 Punkte. Vergleichbare Vorteile von Ozanimod zeigten sich auch für die Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores (LSMD von -1,5 bzw. -0,8 Punkten) und des partiellen Mayo-Scores (LSMD von -1,1 bzw. -0,4 Punkten).

Die Reduktion der Krankheitsaktivität spiegelte sich des Weiteren auch in der Einschätzung des Gesundheitszustands durch den behandelnden Arzt wider. So war die Reduktion der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert für mit Ozanimod behandelte Patienten signifikant stärker ausgeprägt (LSMD von -0,4 bzw. -0,2 Punkten für Induktions- bzw. Erhaltungsphase).

Auch eine Analyse der Zeit bis zum Krankheitsrückfall für die Patienten der Erhaltungsphase zeigte einen signifikanten Vorteil für Ozanimod. So wies ein geringerer Anteil der Patienten unter Ozanimod-Behandlung einen Rückfall im Verlauf der Erhaltungsphase auf (RD: 22,2 %). Ein Vergleich der medianen Zeit bis zum Krankheitsrückfall kann nicht vorgenommen werden, da der Median in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht wurde.

Diese Ergebnisse zum klinischen Ansprechen und zur Veränderung der Krankheitsaktivität unterstreichen den wichtigen Beitrag von Ozanimod zur langfristigen Reduktion der Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Linderung belastender Krankheitssymptome.

Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU

Eine gesonderte Betrachtung des Behandlungseffekts auf die klinische Symptomatik der CU, die in erster Linie von häufigen, blutigen Durchfällen geprägt ist, zeigt ebenfalls einen klaren therapeutischen Nutzen von Ozanimod. So war zum Ende beider Studienphasen der Anteil an Patienten, die eine symptomatische Remission erreicht hatten, jeweils im Ozanimod-Arm signifikant höher (RD von 19,0 % bzw. 18,0 % für Induktions- bzw. Erhaltungsphase). Die Definition der symptomatischen Remission basiert hierbei auf den patientenberichteten Mayo-Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz und damit auf der besonders belastenden Hauptsymptomatik der CU.

Separate Auswertungen der Veränderung der Werte dieser beiden Subskalen vom Baseline-Wert zeigten ebenfalls Vorteile von Ozanimod. Für die Mayo-Subskala Rektalblutungen wurde eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Werts sowohl nach dem Ende der

Induktionsphase (LSMD: -0,4) als auch der Erhaltungsphase (LSMD: -0,1) beobachtet. Auch für die Mayo-Subskala Stuhlfrequenz wurde im Ozanimod-Arm eine stärkere Abnahme des Werts in beiden Studienphasen beobachtet (LSMD von -0,3 bzw. -0,1), die allerdings nur für die Induktionsphase statistisch signifikant war.

Die obigen Ergebnisse verdeutlichen den positiven therapeutischen Effekt von Ozanimod speziell im Hinblick auf die Linderung der klinischen Hauptsymptomatik, die für die Patienten im Alltag eine große Belastung und Einschränkung darstellt.

Abheilen der Mukosa

Aufgrund zahlreicher Hinweise auf eine Assoziation zwischen einem endoskopisch und/oder histologisch erfassbaren Abheilen der Mukosa und einem für den Patienten direkt relevanten günstigeren klinischen Ausgang (geringere Rate an Rückfällen, Hospitalisierungen und Kolektomien, sowie ein verringertes Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome [5, 14-21]) besteht ein Konsens über die zentrale Bedeutung des Abheilens der entzündeten Darmmukosa [5-9, 12].

Auch hinsichtlich eines solchen Abheilens der entzündeten Mukosa konnte Ozanimod klare Vorteile demonstrieren. Diese Mukosale Heilung umfasste zwei Aspekte, zum einen eine endoskopische Verbesserung, bewertet anhand der Mayo-Subskala Endoskopie, und zum anderen eine histologische Remission, beurteilt auf Basis von Biopsie-Befunden, die mithilfe des Geboes-Index bewertet wurden. Der Anteil an Patienten, die die prädefinierten – und im Vergleich zur in anderen Studien im Anwendungsgebiet üblichen Definition besonders strikten – Kriterien für das Erreichen einer Mukosalen Heilung erfüllten, war im Ozanimod-Arm sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase signifikant höher, mit einer RD von 8,9 % bzw. 15,6 %.

Auch in separaten Auswertungen der Einzelkomponenten waren Vorteile von Ozanimod deutlich erkennbar. Für den Anteil an Patienten mit endoskopischer Verbesserung (definiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie ≤ 1 ohne Fragilität) zum Ende der jeweiligen Studienphase ergab sich eine RD von 15,7 % (Induktionsphase) bzw. 19,4 % (Erhaltungsphase). Für den Anteil an Patienten mit histologischer Remission (definiert als Geboes-Index $< 2,0$) ergab sich eine RD von 10,8 % bzw. 17,3 % zum Ende der Induktions- bzw. Erhaltungsphase.

Im Einklang mit obigen Ergebnissen zeigte auch die Auswertung der Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert eine signifikant stärkere Reduktion für den Ozanimod-Arm, mit einer LSMD von jeweils -0,3 in beiden Studienphasen.

Auch der Anteil an Patienten, die eine vollständige endoskopische Normalisierung erreichten (operationalisiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie = 0), war unter Ozanimod-Behandlung zum Ende beider Studienphasen signifikant höher (RD: 3,3 % bzw. 12,6 % für Induktions- bzw. Erhaltungsphase).

Aufgrund der zentralen Bedeutung des Abheilens der Mukosa für den weiteren Krankheitsverlauf und eine langfristige Verbesserung des Gesundheitszustands sind die diesbezüglich dargestellten Vorteile von Ozanimod für die Patienten von besonderer Bedeutung.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS

Die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Vorteile von Ozanimod bezüglich der Verbesserung verschiedener Aspekte der Erkrankung spiegeln sich auch in der Einschätzung der Patienten zu ihrem allgemeinen Gesundheitszustand wider. In der Erhebung des Gesundheitszustands mithilfe der EQ-5D-VAS zeigte sich sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase eine signifikant stärkere Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert, mit einer LSMD von 8,0 bzw. 5,4.

Fazit zur Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend konnte ein therapeutisch bedeutsamer Vorteil der Behandlung mit Ozanimod in allen patientenrelevanten Endpunkten in der Nutzendimension Morbidität demonstriert werden. Diese positiven Effekte zeigten sich fast ausnahmslos für die Zeiträume sowohl der Induktions- als auch der Erhaltungstherapie, also über die gesamte Behandlungsdauer hinweg. Negative Effekte von Ozanimod im Hinblick auf Morbiditäts-Endpunkte wurden nicht beobachtet.

Somit besteht in der Nutzendimension Morbidität ein deutlicher therapeutischer Nutzen von Ozanimod.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der medizinische Nutzen Ozanimods mithilfe des etablierten Fragebogens SF-36 beurteilt.

In beiden Studienphasen wurden für alle acht Dimensionen des SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden – mindestens numerisch stärkere Verbesserungen im Vergleich zum Baseline-Wert für mit Ozanimod behandelte Patienten beobachtet. Zum Ende der Induktionsphase war der Behandlungsunterschied in allen Dimensionen, mit Ausnahme der Dimension Emotionale Rollenfunktion, auch statistisch signifikant. Am stärksten ausgeprägt waren hierbei die Verbesserungen in den Dimensionen Körperlicher Schmerz (LSMD: 7,56), Körperliche Rollenfunktion (LSMD: 7,28) und Soziale Funktionsfähigkeit (LSMD: 7,07). Zum Ende der Erhaltungsphase war eine statistische Signifikanz für die Dimensionen Körperliche Rollenfunktion (LSMD: 5,39) und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (LSMD: 6,26) gegeben.

Die Bedeutung dieser Verbesserungen für die Patienten spiegelt sich auch in der subjektiven Wahrnehmung des globalen Gesundheitszustands wider. Der Wert des entsprechenden Items des SF-36 verbesserte sich, im Vergleich zum Baseline-Wert, für Patienten unter Ozanimod-

Behandlung signifikant stärker, sowohl zum Ende der Induktionsphase (LSMD: 0,38) als auch zum Ende der Erhaltungsphase (LSMD: 0,32).

Darüber hinaus zeigte sich auch im körperlichen Summenscore PCS für beide Studienphasen eine signifikant stärkere Verbesserung vom Baseline-Wert, mit einer LSMD von 2,95 (Ende der Induktionsphase) bzw. 2,04 (Ende der Erhaltungsphase). Für den psychischen Summenscore MCS (*mental composite score*) wurden numerische Vorteile in beiden Studienphasen beobachtet, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten.

Im Einklang hiermit stehen Responderanalysen zum PCS und MCS mit einer klinischen Relevanzschwelle (*minimal important difference*, MID) von 5 Punkten: Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des PCS um ≥ 5 Punkte vom Baseline-Wert war im Ozanimod-Arm in beiden Studienphasen signifikant höher (RD von 0,150 bzw. 0,119 zum Ende der Induktions- bzw. Erhaltungsphase). Für den Summenscore MCS wurden wiederum in beiden Studienphasen numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant höhere Anteile an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte beobachtet.

Fazit zur Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bezüglich aller Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den SF-36 abgedeckt werden, demonstrierte Ozanimod mindestens numerische und überwiegend auch statistisch signifikante Vorteile. Die Vorteile waren besonders deutlich in den Aspekten der Lebensqualität ausgeprägt, die durch die CU besonders stark eingeschränkt werden, insbesondere in Bezug auf die körperlichen Auswirkungen der CU.

Zusammenfassend besteht in der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein klarer therapeutischer Nutzen von Ozanimod.

Nebenwirkungen

In der Nutzendimension Nebenwirkungen wurden unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) betrachtet. Neben der Bestimmung der jeweiligen Gesamtraten erfolgte auch eine Differenzierung nach Systemorganklasse (SOC, *System Organ Class*) und bevorzugten Bezeichnungen (PT, *Preferred Term*) gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) bzw. nach UESI-Kategorie. Da keine statistischen Hypothesentests in Bezug auf mögliche Behandlungsunterschiede vorgesehen waren, wird im Folgenden der Nutzen oder Schaden von Ozanimod gegenüber Placebo im Hinblick auf Nebenwirkungen qualitativ diskutiert.

Unerwünschte Ereignisse

UE wurden in der Induktionsphase mit vergleichbarer Häufigkeit in den beiden Behandlungsarmen berichtet (Ozanimod: 40,1 % vs. Placebo: 38,0 %). Das häufigste Ereignis, Anämie, trat geringfügig häufiger unter Placebo auf. Zu den häufigsten UE, die unter Ozanimod (geringfügig) häufiger als unter Placebo auftraten, gehören Infektionen wie Nasopharyngitis oder Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Übelkeit und erhöhte Werte von Leberparametern.

In der Erhaltungsphase traten UE unter Ozanimod etwas häufiger auf als unter Placebo (49,1 % vs. 36,6 %). Ein hoher Anteil an den UE, die unter Ozanimod häufiger berichtet wurden, entfällt allerdings auf nicht patientenrelevante Laborparameter. So wiesen 11,3 % vs. 4,0 % der Patienten ein UE in der SOC Untersuchungen auf. Zu den unter Ozanimod häufiger aufgetretenen UE zählten des Weiteren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Herpes zoster und periphere Ödeme. Der Großteil an peripheren Ödemen war von mildem Schweregrad, erforderte keine Behandlung und trat bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte mit peripheren Ödemen auf.

Hinsichtlich des Auftretens von UE lässt sich zusammengefasst kein Nutzen oder Schaden von Ozanimod ableiten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Induktionsphase traten SUE selten und mit vergleichbarer Häufigkeit im Ozanimod- und Placebo-Arm auf (4,0 % vs. 3,2 %). Zu SUE, die nur unter Ozanimod-Behandlung auftraten, gehören Anämie, Appendizitis und Gastroenteritis. Für alle vier Patienten, für die im Ozanimod-Arm Anämie als SUE berichtet wurde, lagen bereits zur Baseline Anzeichen einer bestehenden Anämie vor, sodass ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als unwahrscheinlich eingeschätzt wurde.

In der Erhaltungsphase waren SUE im Ozanimod-Arm geringfügig seltener als im Placebo-Arm (5,2 % vs. 7,9 %). Die einzigen SUE, die bei mehr als einem Patienten auftraten, waren CU (Krankheitsschub bzw. -verschlechterung) und Appendizitis, die jeweils häufiger im Placebo-Arm auftraten.

Ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod in Bezug auf die Häufigkeit von SUE kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Induktionsphase in beiden Behandlungsrmen nur selten auf (Ozanimod: 3,3 % vs. Placebo: 1,9 %). Am häufigsten wurden Ereignisse berichtet, die den Gastrointestinaltrakt, das Nervensystems oder das Blut- und Lymphsystem betreffen. Die einzigen schweren UE, die in der Induktionsphase bei mehr als einem Patienten auftraten, waren CU (Krankheitsschub bzw. -verschlechterung), Kopfschmerzen, Anämie und Appendizitis.

Auch in der Erhaltungsphase waren schwere UE selten (3,9 % vs. 4,0 %). Den Großteil der Ereignisse stellten charakteristische CU-Symptome dar. Die einzigen schweren UE, die in der Erhaltungsphase bei mehr als einem Patienten auftraten, waren CU (Krankheitsschub bzw. -verschlechterung) und (komplizierte) Appendizitis, jeweils ausschließlich im Placebo-Arm.

Aufgrund der insgesamt geringen Ereigniszahlen und der vergleichbaren Häufigkeit unter Ozanimod- und Placebo-Behandlung lässt sich kein Nutzen oder Schaden von Ozanimod hinsichtlich schwerer UE ableiten.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund von UE waren sowohl in der Induktionsphase (Ozanimod: 3,3 % vs. Placebo: 3,2 %) als auch der Erhaltungsphase (1,3 % vs. 2,6 %) selten und traten unter Ozanimod-Behandlung tendenziell seltener auf als unter Placebo.

Ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod in Bezug auf die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UE kann hieraus nicht abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

UESI traten in der Induktionsphase unter Ozanimod-Behandlung häufiger auf als unter Placebo (3,3 % vs. 0,5 %). Ein Großteil der Ereignisse im Ozanimod-Arm betraf Leberfunktionsstörungen wie z. B. erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werte. Des Weiteren wurden insbesondere Infektionen berichtet, darunter Herpes zoster. Alle schwerwiegenden Infektionen klangen, überwiegend ohne Veränderung der Studienmedikation, ab. Kein Fall von Herpes zoster im gesamten Studienverlauf war schwer oder schwerwiegend oder führte zu einem Therapieabbruch.

In der Erhaltungsphase war die Häufigkeit von UESI im Ozanimod-Arm gegenüber Placebo nur geringfügig erhöht (4,8 % vs. 3,1 %). Zu den häufigsten Ereignissen zählten Infektionen (v. a. Herpes zoster), Leberfunktionsstörungen (v. a. erhöhte Laborwerte) und Malignome (im Ozanimod-Arm je ein Fall eines Basalzellkarzinoms und eines rektalen Adenokarzinoms; und im Placebo-Arm je ein Fall von Brustkrebs und eines Adenokarzinoms des Kolons). Alle Fälle von Malignomen wurden als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend eingeschätzt.

Aufgrund der insgesamt geringen Zahl an aufgetretenen UESI und der nur geringfügig erhöhten Häufigkeit patientenrelevanter UESI unter Ozanimod-Behandlung ist nicht von einem Schaden durch Ozanimod im Hinblick auf UESI auszugehen.

Fazit zur Nutzendimension Nebenwirkungen

In keiner der betrachteten Kategorien von Nebenwirkungen – UE, SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie UESI – kann ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod gegenüber Placebo abgeleitet werden.

Somit ist in der Nutzendimension Nebenwirkungen insgesamt kein Nutzen oder Schaden von Ozanimod belegt.

Fazit zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod

Die zur Nutzenbewertung herangezogene pivotale Studie TRUE NORTH weist ein niedriges Verzerrungspotential und eine hohe Ergebnissicherheit auf. Darüber hinaus sind die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die in den obigen Abschnitten zusammengefassten Ergebnisse der Studie zeigen eindrücklich die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ozanimod zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU – sowohl für Biologika-naive Patienten als auch für bereits mit Biologika

vorbehandelte Patienten. Ozanimod ermöglicht eine langfristige Behandlung, die für die Patienten nicht nur mit einer langfristigen Linderung oder Vermeidung der belastenden klinischen Symptome und einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist, sondern auch mit einem Abheilen der entzündeten Mukosa. Diese Mukosale Heilung einschließlich der histologischen Heilung ist von entscheidender Bedeutung, da sie mit einer verbesserten Prognose für den weiteren Erkrankungsverlauf (z. B. geringeres Risiko für Rückfälle, Hospitalisierungen, Kolektomien und die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms) assoziiert ist [5, 14-21] (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3 und Modul 3). Den konsistenten Vorteilen in allen patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte durch Ozanimod gegenüber. Auch wenn auf Basis der Placebo-kontrollierten Studie keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen gegenüber der zVT möglich ist, so demonstrieren diese Resultate dennoch eindrucksvoll den medizinischen, patientenrelevanten Nutzen von Ozanimod für die Zielpopulation.

Zum Mehrwert von Ozanimod für die Patienten tragen darüber hinaus weitere zentrale Aspekte bei. Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet besteht ausschließlich aus Patienten, die bereits auf vorangegangene CU-Therapien – mindestens auf eine konventionelle Therapie und ggf. auch auf eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor – versagt haben. Für diese Patientenpopulation, für die aktuell nur eine sehr begrenzte Zahl an Therapieoptionen zur Verfügung steht, besteht weiterhin ein sehr hoher therapeutischer Bedarf (vgl. auch Modul 3). Derzeit werden Patienten, die mit einer konventionellen Therapie nicht mehr adäquat behandelt werden können, zum größten Teil mit Biologika behandelt, deren Anwendung jedoch im Vergleich zur konventionellen Therapie mit für die Patienten möglicherweise belastenden Infusionen bzw. Injektionen verbunden ist. Von besonderer Bedeutung ist zudem die Tatsache, dass ein großer Anteil der Patienten unter Behandlung mit den aktuell zugelassenen Therapeutika ein unzureichendes Ansprechen und/oder einen Wirkverlust im Laufe der Zeit erlebt [5, 22-28]. Im Falle der Biologika kann solch ein Wirkverlust u. a. durch die Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern bedingt sein [28-31]. Darüber hinaus ist der Einsatz der verfügbaren Wirkstoffe durch die jeweiligen Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofile eingeschränkt [22-26, 32], die sich u. a. aus der systemischen immunsuppressiven Aktivität der meisten Wirkstoffe ergeben (vgl. auch Modul 3). Aus diesen Gründen stehen für viele Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung sukzessive immer weniger Therapiealternativen zur Verfügung. Als letzte Option verbleiben häufig nur resektive chirurgische Eingriffe, denen sich immer noch ca. ein Viertel der Patienten im Laufe ihres Lebens unterziehen müssen [33, 34] und die eine Reihe von Folgeproblemen und Komplikationen nach sich ziehen können [5, 35-37] (vgl. auch Modul 3).

Als erster zur Behandlung der CU zugelassener Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator bietet Ozanimod einen in der CU neuartigen Wirkmechanismus. Dieser basiert auf der reversiblen Retention von krankheitsexazerbierenden Lymphozyten in sekundären Lymphorganen (vgl. Modul 2). Hierbei bleiben die Immunüberwachung und -abwehr unter Therapie mit Ozanimod weitgehend erhalten, da nur ein Teil der Lymphozyten durch die sekundären Lymphorgane zirkuliert und dort festgehalten werden kann. Andere

Lymphozyten-Subpopulationen, z. B. C-C-Chemokin-Rezeptor-Typ-7 (CCR7)-negative Effektor-T-Gedächtniszellen, zirkulieren weiterhin und können wie die Zellen des angeborenen Immunsystems weiter der Immunüberwachung dienen [38-41]. Dies spiegelte sich in TRUE NORTH auch an der beobachteten Rate von Infektionen wider, die gegenüber Behandlung mit Placebo nur leicht erhöht war, wobei die Raten schwerer und schwerwiegender Infektionen mit Placebo vergleichbar waren. Ozanimod umgeht zudem aufgrund seiner hohen Selektivität für bestimmte Subtypen des S1P-Rezeptors sowie aufgrund des vorgesehenen Aufdosierungsschemas potentiell verschiedene Risiken, die mit einer unspezifischen S1P-Rezeptor-Modulation in Verbindung gebracht werden, insbesondere hinsichtlich der kardialen Sicherheit (vgl. Modul 2). In der Studie TRUE NORTH wurden unter der Behandlung mit Ozanimod kaum schwerwiegende oder schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Ozanimod somit als vorteilhaft anzusehen.

Ozanimod ist als orale Darreichungsform verfügbar, die Anwendung erfolgt einmal täglich in einer Dosierung von 1 mg Ozanimod-HCl [38]. Im Vergleich zur Anwendung von Biologika, die regelmäßige intravenöse Infusionen und/oder subkutane Injektionen erfordert, stellt die Anwendung von Ozanimod aufgrund der oralen Darreichung potentiell eine geringere therapeutische Last für die Patienten dar, was die Durchführung einer langfristigen Erhaltungstherapie vereinfacht und sich positiv auf die Therapieadhärenz auswirken könnte. Ein weiterer vor dem Hintergrund einer langfristigen Erhaltungstherapie wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass für Ozanimod – als niedermolekularem Wirkstoff – ein bei Biologika möglicher Wirkverlust aufgrund der Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern keine Rolle spielt.

Zusammengefasst verbindet Ozanimod eine hohe Wirksamkeit und ein vorteilhaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit einer oralen Darreichungsform [4], was den breiten Einsatz des Wirkstoffs begünstigt. So stellt Ozanimod zum einen eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur langfristigen Behandlung von Patienten dar, die sich in einem noch frühen Stadium des Krankheitsverlaufs befinden, aber mit einer konventionellen Therapie nicht mehr ausreichend behandelt werden können. Zum anderen eröffnet Ozanimods neuer Wirkmechanismus eine weitere Therapieoption auch für Patienten, bei denen bereits ein Therapieversagen auf Biologika und/oder einen JAK-Inhibitor aufgetreten ist. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs für diese Patientengruppen stellt Ozanimod eine essentielle Erweiterung der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar.

Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV liegt ein Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffs im Falle einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten vor. Eine solche Verbesserung des therapielevanten Nutzens wird in dieser Nutzenbewertung anhand der dargestellten Ergebnisse der pivotalen Studie TRUE NORTH sowie der obigen Ausführungen aufgezeigt. Auch wenn auf Basis der Placebo-kontrollierten Studie keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen gegenüber der zVT möglich ist, so demonstrieren die dargestellten Resultate dennoch eindrucksvoll den medizinischen, patientenrelevanten Nutzen von Ozanimod für die Zielpopulation. Somit ergibt sich in der

Gesamtschau für Ozanimod ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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 Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Patientenpopulationen, Intervention und zVT werden im Folgenden näher erläutert; ebenso die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet sowie die Studientypen, auf denen die Darstellung des Nutzens und des Zusatznutzens von Ozanimod beruht.

Patientenpopulation

Laut Fachinformation ist Ozanimod zugelassen zur Behandlung

„erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ [38].

Im Rahmen der Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV hat der G-BA zudem eine Aufteilung des Anwendungsgebiets in die beiden folgenden Teilpopulationen vorgenommen [1, 2]:

- 1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU1**)
- 2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU2**)

Zur Vereinfachung der Darstellung und besseren Lesbarkeit werden im folgenden Text und in den folgenden Tabellen die Abkürzungen CU1 und CU2 zur Bezeichnung der beiden Teilpopulationen verwendet.

Intervention

Gemäß Fachinformation wird Ozanimod einmal täglich in einer Dosierung von 0,92 mg (Äquivalent zu 1 mg Ozanimod-HCl) oral eingenommen [38]. Während einer anfänglichen Aufdosierungsphase wird die Einnahmestärke zweimal gesteigert, bis die volle Dosis erreicht ist. Begonnen wird mit einer Dosierung von 0,23 mg (Äquivalent zu 0,25 mg Ozanimod-HCl) einmal täglich an den Tagen 1 bis 4, gefolgt von 0,46 mg (Äquivalent zu 0,5 mg Ozanimod-HCl) einmal täglich an den Tagen 5 bis 7. Ab Tag 8 erhält der Patient die volle Erhaltungsdosis von 0,92 mg Ozanimod einmal täglich.

Die Verabreichung von Ozanimod erfolgt als Ozanimod-HCl. Die Angaben in den Studienberichten und den zugehörigen Appendizes, beispielsweise in der Bezeichnung der Studienarme, beziehen sich folglich überwiegend auf die verabreichte Dosis von Ozanimod-HCl. Im vorliegenden Modul 4 wird daher im Hinblick auf die Studiendaten analog verfahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinsichtlich der zVT hat am 29.01.2021 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden, das unter der Vorgangsnummer 2020-B-348 geführt wird [1]. Die in diesem Zuge bestimmte zVT wurde zum 08.06.2021 infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse durch den G-BA geändert (Vorgangsnummer 2021-B-148-z [2]).

Durch die Festlegung des G-BA ergibt sich die folgende zVT [2] (vgl. auch Modul 3):

- 1) Teilpopulation CU1:

Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Vedolizumab oder Tofacitinib oder Ustekinumab.

2) Teilpopulation CU2:

Vedolizumab oder Tofacitinib oder ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Ustekinumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n).

Hierbei ist sowohl ein Wechsel der Wirkstoffklasse als auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse möglich. Bei einem primären Therapieversagen auf einen TNF- α -Antagonisten ist der Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse angezeigt, bei einem sekundären Therapieversagen auf einen TNF- α -Antagonisten kann ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse erfolgen [1]. Sofern Infliximab eingesetzt wird, sollte der Wirkstoff ggf. in Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden [2].

Des Weiteren hat der G-BA ausgeführt, dass der Zusatznutzen gegenüber einer der benannten Therapieoptionen nachgewiesen werden kann [1].

Bristol Myers Squibb (im Weiteren: BMS) folgt der durch den G-BA getroffenen Festlegung der zVT.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt unter Bezug auf die folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität
 - Mortalität
- Morbidität
 - Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität, hier beurteilt auf Basis des Mayo-Scores
 - Klinische Remission und Remissionserhaltung, hier beurteilt auf Basis des Mayo-Scores
 - Kortikosteroid-freie Remission
 - Klinische Symptomatik der CU (insbesondere Rektalblutungen und erhöhte Stuhlfrequenz)
 - Abheilen der Mukosa, hier beurteilt anhand der endoskopischen Symptomatik der CU und histologischer Befunde
 - Allgemeiner Gesundheitszustand, hier gemessen anhand der EQ-5D-VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität, hier gemessen anhand des SF-36
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Eine detaillierte Aufstellung der für die einzelnen Endpunkte durchgeführten Analysen sowie Ausführungen zu ihrer Patientenrelevanz finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.

Studientypen

Für die vorliegende Bewertung werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT, Evidenzstufe Ib) berücksichtigt.

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.

Durchgeführte Recherchen

In die vorliegende Nutzenbewertung sollten Studien eingeschlossen werden, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber der zVT im Rahmen direkter oder indirekter Vergleiche auf Basis von RCT ermöglichen.

Hierzu wurde zunächst eine systematische Recherche (vgl. Abschnitt 4.2.3) nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod durchgeführt, die entweder einen direkten Vergleich gegenüber der zVT ermöglichen oder potentiell für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo geeignet sind. Die Wahl von Placebo als potentiell Brückenkomparator basiert auf der zulassungsbegründenden RCT von Ozanimod, die Placebo-kontrolliert durchgeführt wurde. Die entsprechenden Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien werden im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

Im Rahmen dieser Recherche wurden keine Studien identifiziert, die Ozanimod direkt mit einem Wirkstoff der zVT vergleichen (siehe Abschnitt 4.3.1.1); es wurde jedoch eine Placebo-

kontrollierte RCT mit Ozanimod eingeschlossen. Da diese jedoch methodisch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet ist (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2), wurde keine weitere Recherche nach RCT mit Wirkstoffen der zVT für einen möglichen indirekten Vergleich durchgeführt. Entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien für eine solche Recherche werden daher an dieser Stelle nicht beschrieben.

Kriterien für den Einschluss von RCT mit Ozanimod

Im Rahmen der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod wurden nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation CU1) bzw. Tabelle 4-3 (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Teilpopulation CU2) erfüllen.

Dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) entsprechend wurden nur Studien zur Bewertung herangezogen, in denen mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [42]. Davon abweichende Studien konnten ebenfalls eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Teilpopulationsanalyse ausgewertet werden konnten oder sofern im Einzelfall aus anderen Gründen eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation gerechtfertigt war.

Tabelle 4-2: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod (CU1)

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1 Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (CU1)	Population nicht wie definiert
2 Intervention	Ozanimod, Anwendung gemäß Fachinformation Orale Anwendung von 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid ¹ 1 × täglich	Intervention nicht wie definiert
3 Vergleichstherapie	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, unter Berücksichtigung der Zulassung ² oder Placebo ³	Vergleichstherapie nicht wie definiert oder Anwendung in nicht zugelassener Dosierung oder in nicht zugelassenem Anwendungsschema
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5 Studientyp	Studie im RCT-Design	Keine Studie im RCT-Design

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6 Studiendauer	Studiendauer ≥ 52 Wochen	Studiendauer < 52 Wochen
7 Ergebnisdarstellung	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift, ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister, Meta-Analyse auf Grundlage der Studienrohdaten) Publikation in Deutsch oder Englisch	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag oder Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten [Sekundärliteratur]) Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
8 Registereintrag	–	Nur anwendbar auf Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library: Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP)
¹⁾ Entsprechend einer Dosis von 0,92 mg Ozanimod ²⁾ Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod anhand direkter Vergleiche ³⁾ Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Ozanimod sowie des Zusatznutzens von Ozanimod anhand adjustierter indirekter Vergleiche über den Brückenkompator Placebo CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CU: Colitis ulcerosa; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform		

Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod (CU2)

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1 Population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (CU2)	Population nicht wie definiert
2 Intervention	Ozanimod, Anwendung gemäß Fachinformation Orale Anwendung von 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid ¹ 1 $\times$ täglich	Intervention nicht wie definiert
3 Vergleichstherapie	Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, unter Berücksichtigung der Zulassung ² oder Placebo ³	Vergleichstherapie nicht wie definiert oder Anwendung in nicht zugelassener Dosierung oder in nicht zugelassenem Anwendungsschema

Selektionskriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5 Studientyp	Studie im RCT-Design	Keine Studie im RCT-Design
6 Studiendauer	Studiendauer ≥ 52 Wochen	Studiendauer < 52 Wochen
7 Ergebnisdarstellung	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift, ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister, Meta-Analyse auf Grundlage der Studienrohdaten) Publikation in Deutsch oder Englisch	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag oder Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten [Sekundärliteratur]) Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
8 Register-eintrag	–	Nur anwendbar auf Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library: Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP)
¹⁾ Entsprechend einer Dosis von 0,92 mg Ozanimod ²⁾ Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod anhand direkter Vergleiche ³⁾ Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Ozanimod sowie des Zusatznutzens von Ozanimod anhand adjustierter indirekter Vergleiche über den Brückenkompator Placebo CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; CU: Colitis ulcerosa; EU-CTR: <i>EU Clinical Trials Register</i> ; JAK: Janus-Kinase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); TNF: Tumornekrosefaktor; WHO ICTRP: <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i>		

Population

Die Population der eingeschlossenen Studien musste der im vorherigen Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Definition der Zielpopulation entsprechen.

Intervention

Studien wurden nur dann eingeschlossen, wenn Behandlungsmodus und Dosierung von Ozanimod den Angaben in der Fachinformation von Zeposia[®] entsprachen [38].

Vergleichstherapie

Um für die Nutzenbewertung eingeschlossen werden zu können, mussten relevante Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod entweder in einem Vergleichsarm Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffs der zVT untersucht haben oder einen Placebo-Kontrollarm aufweisen. Studien, die in einem Vergleichsarm die Behandlung mit einem Wirkstoff der zVT untersuchen, dienen dem direkten Nachweis des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber der

zVT. Berücksichtigt wurden hierbei nur solche Studien, in denen die Vergleichstherapie passend zur jeweiligen Zielpopulation gewählt wurde, und in denen Behandlungsmodus und Dosierung den Vorgaben in der jeweiligen Fachinformation entsprechen. Studien mit einem Placebo-Kontrollarm dienen dem Nachweis des medizinischen Nutzens von Ozanimod und dem Nachweis des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber der zVT anhand adjustierter indirekter Vergleiche über den Brückenkompator Placebo.

Endpunkte

Die Nutzenbewertung von Ozanimod erfolgt mit Bezug auf patientenrelevante Endpunkte. Um in den Studienpool eingeschlossen werden zu können, musste eine Studie mindestens einen Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen untersucht haben, der im Anwendungsgebiet von Ozanimod als patientenrelevant angesehen wird. Hierzu gehören insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 genannten Endpunkte.

Studientyp

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod wurden ausschließlich RCT herangezogen.

Studiendauer

Primäres Ziel der Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Induktion und langfristige Erhaltung einer klinischen und endoskopischen Remission. Vor dem Hintergrund der Chronizität der CU ist von einer langfristigen und kontinuierlichen Arzneimittel-Anwendung auszugehen, sodass für eine umfassende Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod eine ausreichende Studiendauer erforderlich ist. Im Rahmen der Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV hat der G-BA festgestellt, dass bei einer chronischen Erkrankung wie der CU eine Gesamtstudiendauer von ca. 52 Wochen grundsätzlich geeignet ist [1]. Darüber hinaus hat der G-BA darauf verwiesen, dass die *European Medicines Agency* (EMA) zur Untersuchung der Remissionserhaltung eine Behandlungsphase über den Zeitraum von mindestens 12 Monaten empfehle [1, 6]. Dementsprechend wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nur Studien mit einer Gesamtstudiendauer von mindestens 52 Wochen eingeschlossen.

Ergebnisdarstellung

Für die Nutzenbewertung wurden Publikationen berücksichtigt, die ausreichende Informationen zur Beurteilung von Studienmethodik und -ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien bereitstellen. Hierunter fallen u. a. Studienberichte, Volltextpublikationen in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern. Meta-Analysen auf Grundlage von Studienrohdaten wurden ebenfalls eingeschlossen. Konferenzbeiträge wurden hingegen nicht berücksichtigt, da sie keine ausreichende Beurteilung von Methodik und Ergebnissen ermöglichen. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Meta-Analysen auf Grundlage bereits aggregierter Studiendaten, wie sie beispielsweise in systematischen Übersichtsarbeiten präsentiert werden.

Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Registereintrag

In der Literaturdatenbank der Cochrane Library sind neben Publikationen auch neuere Studienregistereinträge indiziert. Für die bibliografische Literaturrecherche wurden entsprechende Treffer im vorliegenden Dossier formal ausgeschlossen, da laut Dossiervorlage eine separate Suche in den Studienregistern vorgeschrieben ist und die entsprechenden Treffer über diese Suche identifizierbar sein sollten. Ungeachtet dessen wurde überprüft, ob relevante Studien, die anhand dieses Ausschlusskriteriums 8 ausgeschlossen wurden, in der jeweiligen Studienregistersuche tatsächlich identifiziert wurden. Dieses Vorgehen soll einen Ausschluss eigentlich relevanter Studien aus rein formalen Gründen verhindern.

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 1) 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod durchgeführt.

Die beiden für die Nutzenbewertung definierten Teilpopulationen CU1 und CU2 werden in klinischen Studien häufig nicht alleinstehend untersucht. Üblich ist im vorliegenden Anwendungsgebiet auch der gemeinsame Einschluss von Patienten beider Teilpopulationen und die anschließende separate Betrachtung verschiedener Teilpopulationen, z. B. in Form von Subgruppenanalysen nach dem Vorbehandlungsstatus mit TNF- α -Antagonisten. Aufgrund dessen wurde eine gemeinsame Recherche für das gesamte Anwendungsgebiet durchgeführt. Bei der anschließenden Selektion der Treffer wurden alle Studien eingeschlossen, die die Einschlusskriterien für mindestens eine der beiden Fragestellung (CU1 und/oder CU2) erfüllten (vgl. Abschnitt 4.2.3.5)

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie in der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für MEDLINE und Embase erfolgte die Suche über die Oberfläche von Ovid, für die Cochrane-Datenbank wurde die Cochrane-eigene Suchoberfläche verwendet.

Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten eine Kombination von Freitext und Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH) bzw. verwandter Thesauri in anderen Datenbanken.

Die bibliografische Recherche nach RCT mit Ozanimod wurde mit dem Ziel einer möglichst hohen Sensitivität durchgeführt. Die Suchstrategie enthält daher nur Suchbegriffe zur Intervention in Verbindung mit einem validierten RCT-Filter. Aufgrund der allgemein niedrigen Trefferzahlen wurden *a priori* keine weiteren Einschränkungen bei der Suchstrategie vorgenommen.

Die verwendeten Suchstrategien für die Recherche sind in Anhang 4-A getrennt für jede Datenbank detailliert beschrieben. Die Suche wurde am 23.09.2021 in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie in der Cochrane-Datenbank durchgeführt.

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurde auch Sekundärliteratur in Form von Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten, systematischen Reviews oder ähnlichen Publikationstypen ausgewertet, die entweder durch die Literaturrecherche identifiziert wurden oder BMS bereits anderweitig bekannt waren. Diese Auswertung ergab jedoch keine zusätzlichen Studien, die nicht durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert worden waren.

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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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.

Neben der im vorigen Abschnitt beschriebenen bibliografischen Recherche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Ziel dieser Suche war die Identifikation aller RCT, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ozanimod im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden können. Die Suche in den Registern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Ebenso wie bei der bibliografischen Literaturrecherche wurde auch bei der Suche in Studienregistern bzw. in Studienergebnisdatenbanken eine gemeinsame Recherche für das gesamte Anwendungsgebiet durchgeführt, an die sich die Selektion relevanter Studien anschloss. Es wurden wiederum alle Studien eingeschlossen, die die Einschlusskriterien für mindestens eine der beiden Fragestellungen (CU1 und/oder CU2) erfüllten (vgl. Abschnitt 4.2.3.5).

Studienregister

Die Suche wurde in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Registry* (EU-CTR) und *WHO International Clinical Trials Registry Plattform* (WHO ICTRP) durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt und es wurden auch keine sonstigen generellen Einschränkungen bei der Recherche vorgenommen.

Die Suche wurde am 23.09.2021 durchgeführt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

Studienergebnisdatenbanken

Die Suche wurde im *Clinical Data*-Suchportal der EMA und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. In beiden Ergebnisdatenbanken wurde die Suche auf Ergebnisse zu Studien beschränkt, die bereits durch die bibliografische Recherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert worden waren.

Die Suche wurde am 24.09.2021 durchgeführt. Die Recherche im EMA-Clinical-Data-Suchportal erfolgte mit Hilfe der *Advanced Search* und über die Bezeichnung des Wirkstoffs („ozanimod“) im Suchfeld „*Active substance name / INN*“. Auf eine weitergehende Dokumentation der Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben verzichtet.

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 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.

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

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.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach potentiell relevanten Dokumenten für den zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod durchgeführt.

Für die Suche auf der Website des G-BA wurden die zwei folgenden Herangehensweisen gewählt:

- Mit Hilfe der allgemeinen Suchfunktion auf der Website www.g-ba.de
- Mit Hilfe der Übersicht der Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>)

Verwendete Suchbegriffe waren die Wirkstoff-Bezeichnung („ozanimod“) sowie Studienname oder Studienidentifikationsnummer der im Rahmen der vorangegangenen Informationsbeschaffung (Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche, Studienregistersuche) identifizierten Studien (z. B. „true north“, „truenorth“, „NCT02435992“).

Die Suche erfolgte am 24.09.2021. Auf eine weitergehende Dokumentation der Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben verzichtet.

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.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in medizinischen Datenbanken wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) in zwei Schritten durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde primär ein Titel-/Abstract-Screening durchgeführt. Gleichzeitig konnten Treffer in diesem Schritt aber auch ausgeschlossen werden, wenn (z. B. über den Publikationstyp der Referenz) klar erkennbar war, dass es sich um Conference Abstracts oder Reviews und nicht um die Vollpublikation einer Studie handelte. Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel und Abstract nicht möglich war, wurden in

einem zweiten Schritt im Volltext begutachtet; in diesem Schritt ausgeschlossene Treffer wurden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

Um die Vollständigkeit der Literaturrecherche zusätzlich zu überprüfen, wurde Sekundärliteratur (z.B. systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen auf Grundlage bereits veröffentlichter Studiendaten), die nur aufgrund von Ausschlusskriterium A5 (keine Studie im RCT-Design) ausgeschlossen wurden, anschließend dahingehend gescreent, ob sie zusätzliche, in der Literaturrecherche nicht identifizierte Studien zitierten.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienregistern

Die Auswahl einzuschließender Treffer aus der Suche in Studienregistern erfolgte getrennt für die einzelnen Studienregister und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3). Grundlage der Selektion waren die im Studienregister hinterlegten Informationen. Die Ausschlussgründe der Studien aus der Suche in Studienregistern sind in Anhang 4-D dokumentiert.

Wie bereits bei der bibliografischen Literaturrecherche wurde die Selektion der Studien unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienergebnisdatenbanken

Wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, wurde die Suche in den Studienergebnisdatenbanken auf Studien beschränkt, die bereits durch die bibliografische Literaturrecherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Es wurde keine erneute Selektion durchgeführt, es sei denn, Ausschlusskriterium A7 (Ergebnisdarstellung, siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) war erfüllt.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Auswahl einzuschließender Treffer aus der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) vorgenommen. Wie in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben, bezog sich die Suche auf der Internetseite des G-BA insbesondere auf Studien, die bereits durch die bibliografische Literaturrecherche oder die Suche in Studienregistern identifiziert worden waren. Für Treffer zu entsprechenden Studien wurde keine erneute Selektion durchgeführt, es sei denn, Ausschlusskriterium A7 (Ergebnisdarstellung) war erfüllt. Für sonstige Treffer wurde eine Selektion durch zwei unabhängige Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und

Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

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.

Die Aussagekraft der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-F dokumentiert.

Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patient und behandelnder Person, mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotential wurde entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotential angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten war, wurde dies als hohes Verzerrungspotential angesehen. Dieser Fall musste auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotentials vorlagen (z.B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen in Fachzeitschriften vorlagen). Lagen hingegen zusätzliche Unterlagen wie beispielsweise Informationen von Zulassungsbehörden vor, so wurden diese in die Bewertung des Verzerrungspotenzials einbezogen.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials wurde zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führte nicht zum Ausschluss von Daten. Von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit wurde ausgegangen, wenn Ergebnisse aus RCT mit einem niedrigen Verzerrungspotential vorlagen, von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit bei Ergebnissen aus RCT mit hohem Verzerrungspotential und von einer geringen qualitativen Ergebnissicherheit, wenn die Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien stammten.

Eine Bewertung der Aussagesicherheit, d. h. der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, gemäß den Kategorien Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfolgte entsprechend den Vorgaben im

Methodenpapier des IQWiG anhand der qualitativen Aussagekraft der Nachweise in Verbindung mit der Anzahl vorliegender Studien und der Homogenität des beobachteten Therapieeffekts [42].

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.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studie werden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgt den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine RCT handelt, entspricht die Beurteilung und Darstellung des Designs und der Methodik der Studie den Vorgaben. Es werden keine nicht-randomisierten Interventionsstudien oder epidemiologische Beobachtungsstudien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ozanimod herangezogen.

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

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.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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.

4.2.5.2.1 Teilpopulationen

Die Festlegung der zVT sieht eine Aufteilung der Zielpopulation von Ozanimod in die beiden folgenden Teilpopulationen vor (vgl. Abschnitt 4.2.1):

- 1) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU1**)
- 2) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (**Teilpopulation CU2**)

Da die jeweiligen Anwendungsgebiete der zur Behandlung der CU zugelassenen Biologika und des JAK-Inhibitors Tofacitinib, wie auch Ozanimod, ein unzureichendes Ansprechen auf eine konventionelle Therapie (bzw. eine entsprechende Unverträglichkeit oder Kontraindikation) voraussetzen, bestehen sowohl Teilpopulation CU1 als auch CU2 aus Patienten mit einem Therapieversagen auf eine konventionelle Therapie.

Hauptkriterium zur Unterscheidung der beiden Patientenpopulationen ist demnach der Vorbehandlungsstatus hinsichtlich Biologika und des JAK-Inhibitors Tofacitinib. Der Teilpopulation CU1 werden in diesem Dossier folglich Studienteilnehmer ohne Vorbehandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor zugerechnet. Der Teilpopulation CU2 werden Patienten mit einer Vorbehandlung mit mindestens einem Biologikum oder JAK-Inhibitor zugeordnet.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die zur Nutzenbewertung herangezogene Studie TRUE NORTH werden die untenstehenden demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline dargestellt. Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der ITT-Population.

- Demografische Baseline-Werte
 - Geschlecht
 - Alter
 - Abstammung
 - Ethnie
 - Körpergewicht
 - Body Mass Index (BMI)
 - Raucherstatus
 - Geografische Region
- CU-Vorgeschichte und -Krankheitsschwere
 - Alter zum Zeitpunkt des Symptomeintritts
 - Alter zum Zeitpunkt der CU-Diagnose
 - Zeit seit Symptomeintritt
 - Zeit seit der CU-Diagnose
 - Ausdehnung der Erkrankung
 - 3-Komponenten-Mayo-Score
 - 4-Komponenten-Mayo-Score
 - Endoskopisches Bild (anhand der Mayo-Subskala Endoskopie)
 - Wert des fäkalen Calprotectins
 - Wert des C-reaktiven Proteins (CRP)
- CU-Begleitbehandlung
 - Begleitbehandlung mit oral verabreichten 5-Aminosalizylaten (5-ASA)
 - Begleitbehandlung mit oral verabreichten Kortikosteroiden
- CU-Vortherapien (inkl. Therapieansprechen)
 - Vorbehandlungsstatus bezüglich oral verabreichter 5-ASA
 - Vorbehandlungsstatus bezüglich oral verabreichter Kortikosteroide
 - Vorbehandlungsstatus bezüglich Immunsuppressiva
 - Vorbehandlungsstatus bezüglich TNF- α -Antagonisten
 - Vorbehandlungsstatus bezüglich anderer Biologika (außer TNF- α -Antagonisten)
 - Vorbehandlungsstatus bezüglich des JAK-Inhibitors Tofacitinib

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Der (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 in Verbindung mit § 3 Abs. 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod wird im vorliegenden Dossier die Placebo-kontrollierte Studie TRUE NORTH herangezogen, deren Design und Ergebnisse in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 dargestellt werden.

Die folgende Tabelle 4-4 gibt eine Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte, die zur Nutzenbewertung von Ozanimod herangezogen werden, sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Nähere Angaben zu den für die einzelnen Endpunkte jeweils durchgeführten Analysen finden sich nachfolgend zur Tabelle. Ebenso wird im Anschluss an die Tabelle die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte näher erläutert.

Tabelle 4-4: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorie	Endpunkt inkl. jeweiliger Hauptanalyse(n)
Mortalität	Mortalität Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge
Morbidität	Klinische Remission Anteil Patienten mit klinischer Remission Anteil Patienten mit anhaltender klinischer Remission Anteil Patienten mit dauerhafter klinischer Remission Kortikosteroid-freie Remission Anteil Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen Veränderung des 3 Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert Zeit bis zum Krankheitsrückfall Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz vom Baseline-Wert Anteil Patienten mit symptomatischer Remission Abheilen der Mukosa Anteil Patienten mit Mukosaler Heilung Anteil Patienten mit endoskopischer Verbesserung

	Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS Veränderung der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Veränderung vom Baseline-Wert der Dimensions- und Summenscores und des Items zum globalen Gesundheitszustand Anteil Patienten mit Verbesserung von ≥ 5 Punkten in den Summenscores
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse Anteil Patienten mit mindestens einem UE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Anteil Patienten mit mindestens einem SUE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT) Schwere unerwünschte Ereignisse Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT) Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT) Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse Anteil Patienten mit mindestens einem UE von spezifischem Interesse ¹
¹⁾ Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse sind: Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, Makulaödeme, Malignome, schwerwiegende oder opportunistische Infektionen, pulmonale Funktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen CU: Colitis ulcerosa; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensions - visuelle Analogskala; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SF-36: <i>Short Form (36) Health Survey</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Mortalität

Patientenrelevanz / Validität

Nach § 3 Abs. 1 in Verbindung mit § 3 Abs. 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels

„der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Entsprechend ist die Mortalität als patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verfo anzusehen. Dies wurde auch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Ozanimod bestätigt [1].

Auch wenn die CU im Falle des Auftretens schwerwiegender Komplikationen tödlich verlaufen kann, so weisen CU-Patienten dennoch kein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung auf. Das Gesamtüberleben war daher in der eingeschlossenen Studie

TRUE NORTH nicht als eigenständiger Endpunkt definiert. Stattdessen erfolgt die Auswertung der Mortalität im vorliegenden Dossier anhand der Patienten, die infolge eines UE verstarben.

Auswertungen im Dossier

Somit werden in diesem Dossier folgende Auswertungen sowohl für die Induktions- als auch für die Erhaltungsphase von TRUE NORTH dargestellt:

- Hauptanalyse:
 - Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge

Morbidität

Nach § 3 Abs. 1 in Verbindung mit § 3 Abs. 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels

„der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Zentrale Ziele der CU-Therapie sind das Erreichen und langfristige Erhalten einer klinischen und endoskopischen, Kortikosteroid-freien Remission sowie das Abheilen der Kolonmukosa [5]. Das Erreichen dieser Behandlungsziele geht mit einer bedeutenden Linderung der Symptomatik der CU einher und stellt eine wesentliche Verbesserung des Gesundheitszustands dar. Endpunkte aus der Kategorie Morbidität, die diese Aspekte erfassen und die Verringerung der Krankheitsaktivität und die damit verbundene Reduktion der direkten Krankheitslast abbilden, sind somit unmittelbar patientenrelevant.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Morbiditäts-Endpunkte, zu denen in diesem Dossier Auswertungen dargestellt werden, näher beschrieben.

Vorbemerkung: Mayo-Score

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität der CU und des Behandlungserfolgs beruht, sowohl in der klinischen Praxis als auch im Rahmen klinischer Studien, insbesondere auf der Verwendung verschiedener Aktivitätsindizes [43-45]. Wie in Modul 3 bereits ausführlicher beschrieben, stellt der Mayo-Score einen weit verbreiteten und als Standardinstrument etablierten Aktivitätsindex zur umfassenden Beurteilung der klinischen und endoskopischen Symptomatik der CU dar [43, 44, 46]. Da auch in der Studie TRUE NORTH Endpunkte aus der Kategorie Morbidität erhoben wurden, die auf dem Mayo-Score basieren, wird im Folgenden ein kurzer Überblick über diesen Aktivitätsindex gegeben. Weitere Ausführungen zur Patientenrelevanz der auf dem Mayo-Score basierenden Endpunkte finden sich im Anschluss im Rahmen der Beschreibung der jeweiligen Endpunkte.

Der Mayo-Score umfasst vier separate Subskalen, die verschiedene Aspekte der Krankheitssymptomatik und -beschwerden erfassen und jeweils Werte von 0–3 Punkten annehmen können (Tabelle 4-5) [43, 44, 46]. Die beiden Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz erfassen die vom Patienten selbst berichtete Schwere der klinischen

Hauptsymptomatik der CU. Die Subskala Endoskopie berücksichtigt zusätzlich die endoskopische Symptomatik und ermöglicht so auch eine direkte Beurteilung der entzündlichen Aktivität. Die Subskala Globale Beurteilung des Arztes ergänzt die drei symptomenerhebenden Subskalen um die Einschätzung des behandelnden Arztes, in welchem Maße ein Patient in der Gesamtschau durch seine Symptome und Beschwerden eingeschränkt wird. Die Werte der vier Subskalen können zu einem Gesamt-Score, dem sog. 4-Komponenten-Mayo-Score (0–12 Punkte) addiert werden. Üblicherweise spricht man ab einem Wert des 4-Komponenten-Mayo-Scores von sechs Punkten von einer mittelschweren bis schweren Erkrankung, was sich auch in den Einschlusskriterien von TRUE NORTH widerspiegelt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-5: Mayo-Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der CU

Mayo-Score Subskala	Score (Punkte)	Beschreibung/Befund
Stuhlfrequenz	0	Normale Stuhlhäufigkeit
	1	1-2 Stühle mehr als normal pro Tag
	2	3-4 Stühle mehr als normal pro Tag
	3	≥ 5 Stühle mehr als normal pro Tag
Rektalblutungen	0	Kein Blut
	1	Blutstreifen
	2	Deutliche Blutbeimengung
	3	Überwiegend Blut
Endoskopie	0	Normaler Befund
	1	Leicht spröde/granuläre Mukosa
	2	Mittelschwer spröde/granuläre Mukosa
	3	Spontane Blutungen, Ulzerationen
Globale Beurteilung des Arztes	0	Normal
	1	Leichte Erkrankung
	2	Mittelschwere Erkrankung
	3	Schwere Erkrankung
Quellen: [43, 44, 46]		

Häufig finden auch zwei Abwandlungen des Mayo-Scores Verwendung, die jeweils auf nur drei der vier Subskalen basieren (Tabelle 4-6) [47]. Der partielle Mayo-Score verzichtet auf die Subskala Endoskopie, um den Therapieverlauf abschätzen zu können, ohne bei jeder Bestimmung eine invasive endoskopische Untersuchung durchführen zu müssen [47-49]. Der sog. 3-Komponenten-Mayo-Score (auch „Modifizierter Mayo-Score“ [47] oder „9-Punkt-Mayo-Score“ genannt) wiederum lässt das Globalurteil des Arztes außen vor und fasst somit nur die direkt erfasste klinische und endoskopische Krankheitssymptomatik zusammen, die gemäß Empfehlungen in Leitlinien und der EMA die Basis zur Beurteilung des Behandlungserfolgs darstellt [5, 6, 8, 9, 50].

Tabelle 4-6: Varianten des Mayo-Scores

		Mayo-Score-Variante		
		4-Komponenten-Mayo-Score	Partieller Mayo-Score	3-Komponenten-Mayo-Score
Subskalen	Stuhlfrequenz	×	×	×
	Rektalblutungen	×	×	×
	Endoskopie	×	–	×
	Globale Beurteilung des Arztes	×	×	–
Zielsetzung		Umfassende Beurteilung des Gesamtbilds der Krankheitsaktivität	Nicht-invasive Beurteilung der Krankheitsaktivität	Beurteilung anhand klinischer und endoskopischer Symptomatik

Auch wenn der Mayo-Score als Konstrukt nicht formal validiert ist, ist er wie oben beschrieben als Standardinstrument zur Erhebung der Krankheitssymptomatik der CU etabliert und findet sowohl im klinischen Alltag als auch im Rahmen klinischer Studien breite Anwendung [6, 7, 43, 44, 46, 51]. Dementsprechend wird der Mayo-Score in der Literatur und in Leitlinien (z. B. [8, 9, 12, 44]) als valides, aussagekräftiges Instrument angesehen und auch von der EMA und der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) für den Wirksamkeitsnachweis im Rahmen von Zulassungsstudien akzeptiert. Allgemein zeigen sich die klinische Relevanz und die Patientenrelevanz des Mayo-Scores beispielsweise an der engen Korrelation zwischen verschiedenen Varianten des Mayo-Scores und der subjektiven Wahrnehmung des Therapieerfolgs durch den Patienten [49]. Die direkte Patientenrelevanz des Mayo-Scores ergibt sich zudem aus der Relevanz der durch die einzelnen Subskalen abgebildeten Krankheitssymptomatik, wie im Rahmen der nachfolgend beschriebenen Endpunkte näher erläutert wird.

Klinische Remission

Patientenrelevanz / Validität

Erreichen einer klinischen Remission

Das Erreichen einer klinischen Remission ist das zentrale Behandlungsziel jeder CU-Therapie [5-12]. Die klinische Remission ist charakterisiert durch eine bedeutende Reduktion der Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Symptome und Beschwerden. Eine klinische Remission, die mit einer deutlichen Linderung oder Freiheit von belastenden Krankheitssymptomen, wie beispielsweise Rektalblutungen oder erhöhter Stuhlfrequenz, einhergeht, ist daher als zentrales und unmittelbar patientenrelevantes Wirksamkeitskriterium anzusehen. Die Patientenrelevanz der klinischen Remission wurde auch vom G-BA im Beratungsgespräch zu Ozanimod bestätigt [1].

Die Remission wird in der Regel anhand einer Kombination von klinischen Parametern (insbesondere Stuhlfrequenz und Rektalblutungen) und der endoskopischen Begutachtung der

entzündeten Darmmukosa definiert [6, 7]. Zur Operationalisierung der klinischen Remission im Rahmen klinischer Studien haben sich Definitionen etabliert, die auf entsprechend ausgewählten oder auf allen Subskalen des Mayo-Scores (vgl. Beschreibung des Mayo-Scores auf S. 55 und in Modul 3) basieren und in vielen pivotalen Studien in der Indikation CU verwendet wurden [52-59]. Für solche auf Mayo-Subskalen basierenden Definitionen der klinischen Remission wurde die direkte klinische Relevanz bereits gezeigt, indem eine Korrelation sowohl mit validierten spezifischen (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* [IBDQ]) als auch generischen (SF-36) Lebensqualitätsfragebögen demonstriert wurde [53, 60].

Für eine adäquate Operationalisierung der klinischen Remission für die Nutzenbewertung ist erforderlich, dass direkt patientenrelevante Aspekte für die Definition der klinischen Remission ausschlaggebend sind. Dies ist in den etablierten Definitionen in erster Linie durch die Berücksichtigung der – durch die Patienten selbst berichteten – Hauptkrankheitssymptome Rektalblutungen und erhöhte Stuhlfrequenz (anhand der Mayo-Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz) sichergestellt, die für Patienten bei aktiver Erkrankung eine hohe Belastung darstellen. Die EMA betont jedoch, dass für eine bedeutsame Demonstration der Wirksamkeit neben der Verbesserung der klinischen Symptomatik auch ein Nachweis des anti-inflammatorischen Effekts der Behandlung erforderlich ist. Dies ist essentiell, da eine fehlende Verbesserung der entzündlichen Aktivität auch bei Kontrolle der klinischen Symptome mit einem schlechteren langfristigen Krankheitsausgang korreliert [6]. Der Effekt einer Behandlung auf den entzündlichen Prozess der CU soll laut EMA-Guideline mithilfe endoskopischer Untersuchungen erfasst werden [6]. Auch Leitlinien betonen die Wichtigkeit endoskopischer Befunde zur Beurteilung des Behandlungserfolgs [5, 7-9, 12]. Aus diesen Gründen werden endoskopische Befunde (anhand der Mayo-Subskala Endoskopie) als weiteres und die Definition der klinischen Remission schärfendes Kriterium berücksichtigt. Definitionen, die auf allen Mayo-Subskalen basieren, berücksichtigen darüber hinaus anhand der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes auch eine objektive Gesamteinschätzung des Gesundheitszustands des Patienten, die für sich alleine genommen zwar nicht als patientenrelevant anzusehen ist, jedoch als zusätzliches Kriterium die Definition der klinischen Remission weiter konkretisieren kann.

Für die Studie TRUE NORTH waren verschiedene Definitionen der klinischen Remission präspezifiziert, darunter insbesondere die folgenden:

- Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score:

Als primäre Definition für die statistische Auswertung waren Kriterien auf Basis der drei direkt symptomhebenden Mayo-Subskalen Stuhlfrequenz, Rektalblutungen und Endoskopie vorgesehen. Die klinische Remission war definiert als gleichzeitiges Erfüllen der folgenden Bedingungen:

- Subskala Rektalblutungen = 0
- Subskala Stuhlfrequenz ≤ 1 und Abnahme vom Baseline-Wert um ≥ 1
- Subskala Endoskopie ≤ 1

Da dies für den Patienten eine Freiheit von blutigen Stühlen und eine höchstens leicht erhöhte Stuhlfrequenz, verbunden mit einer signifikanten Verbesserung des Zustands

der entzündeten Darmmukosa, bedeutet, ist die klinische Remission gemäß dieser Definition als patientenrelevant anzusehen.

- Definition basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score:

Als weitere, sekundäre Definition der klinischen Remission waren Kriterien auf Basis aller vier Subskalen des 4-Komponenten-Mayo-Scores präspezifiziert. Die klinische Remission war hierbei definiert als gleichzeitiges Erfüllen der folgenden Bedingungen:

- 4-Komponenten-Mayo-Score ≤ 2
- Wert jeder Subskala ≤ 1

Auch diese Definition stellt durch ihre strengen Kriterien sicher, dass eine bedeutende Verbesserung der Krankheitsaktivität und des Gesundheitszustands vorliegt und für den Patienten höchstens milde Krankheitssymptome verbleiben, und ist somit als patientenrelevant anzusehen. Der erforderliche Wert des 4-Komponenten-Mayo-Scores von ≤ 2 Punkten entspricht zudem dem Wert, der von Lewis *et al.* als Schwellenwert für die Remission empfohlen wurde, basierend auf Untersuchungen der Korrelation des Mayo-Scores mit der Wahrnehmung des Therapieerfolgs durch den Patienten selbst [49].

Analog zu den im Studienprotokoll von TRUE NORTH präspezifizierten Analysen im Hinblick auf das Erreichen der klinischen Remission wird auch in diesem Dossier als primäre Auswertung der Anteil an Patienten mit klinischer Remission gemäß der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definition dargestellt. Eine entsprechende Auswertung auf Basis der zweiten Definition, basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score, wird als Sensitivitäts-/Zusatzanalyse herangezogen, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Anhaltende/dauerhafte klinische Remission

Vor dem Hintergrund des chronischen, meist lebenslangen Verlaufs der CU ist nicht nur das Erreichen, sondern insbesondere auch das langfristige Erhalten einer klinischen Remission ein essentielles Ziel der CU-Therapie [5-12]. So ist auch die Behandlung mit Ozanimod als kontinuierliche Langzeittherapie zur Remissionserhaltung vorgesehen, wie auch vom G-BA im Beratungsgespräch festgestellt [1]. Dies stellt für den Patienten eine langfristige Linderung oder Freiheit von belastenden Krankheitssymptomen dar, und ist daher als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Um die Wirksamkeit der Behandlung hinsichtlich der langfristigen Remissionserhaltung abzubilden, waren für die Erhaltungsphase der Studie TRUE NORTH (für nähere Angaben zum Design der Studie, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) zwei separate Auswertungen des Anteils an Patienten vorgesehen, die sich sowohl zum Ende der Induktionsbehandlung (Woche 10; W10) als auch zum Ende der Gesamtbehandlungsdauer (W52) in klinischer Remission befanden (gemäß der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definition):

- Anhaltende klinische Remission:

Anteil Patienten mit klinischer Remission in W10 und W52, bezogen nur auf das Subset der Patienten, die sich zu W10 bereits in Remission befanden

- Dauerhafte klinische Remission:
Anteil Patienten mit klinischer Remission in W10 und W52, bezogen auf die gesamte ITT-Population der Erhaltungsphase

Beide Auswertungen werden entsprechend auch im vorliegenden Dossier dargestellt.

Auswertungen im Dossier

Zusammenfassend werden somit in diesem Dossier, wie oben beschrieben, folgende Auswertungen zur klinischen Remission dargestellt:

- Hauptanalysen:
 - Anteil Patienten mit klinischer Remission gemäß Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score (Induktions- und Erhaltungsphase)
 - Anteil Patienten mit anhaltender klinischer Remission (nur Erhaltungsphase)
 - Anteil Patienten mit dauerhafter klinischer Remission (nur Erhaltungsphase)
- Sensitivitäts-/Zusatzanalyse:
 - Anteil Patienten mit klinischer Remission gemäß Definition basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score (Induktions- und Erhaltungsphase)

Kortikosteroid-freie Remission

Patientenrelevanz / Validität

In Leitlinien und medizinisch-wissenschaftlicher Literatur besteht Konsens darüber, dass das Erreichen einer vollständigen Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung einen weiteren essentiellen und für die Patienten direkt relevanten Aspekt im Hinblick auf die Remission darstellt [5, 6, 8, 10, 12, 13]. Ein bedeutsamer Anteil der Zielpopulation von Ozanimod wird mit oral verabreichten Kortikosteroiden behandelt. Kortikosteroid-Freiheit ist für diese Patienten insbesondere aufgrund des erhöhten Risikos für (opportunistische) Infektionen sowie einer Reihe von, v. a. bei langfristiger systemischer Kortikosteroidtherapie als unvermeidbar angesehenen, unerwünschten Nebenwirkungen ein zentrales Therapieziel [5, 6, 8, 10, 12, 13]. Diese Nebenwirkungen umfassen unter anderem muskuloskeletale (Osteoporose, Osteonekrose), kardiovaskuläre, endokrin-metabolische, psychiatrische, gastrointestinale und dermatologische Wirkungen (siehe z. B. [10, 61-65]). Folglich empfiehlt die EMA, in Studien in der Indikation CU ein Ausschleichen von Kortikosteroiden nach einem festgelegten Schema anzustreben [6]. Die Möglichkeit der Reduktion bzw. des Absetzens von Kortikosteroiden bei Ansprechen der Behandlung ist zudem regelhaft Bestandteil der Fachinformation von im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen (siehe z. B. [23, 26, 32]).

Im Beratungsgespräch zu Ozanimod hat der G-BA bestätigt, dass der Einsatz von Kortikosteroiden, insbesondere in hohen Dosierungen und über längere Zeiträume, zu einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen führen könne, aber eingeschränkt, dass nicht jeder reduzierte Verbrauch an Kortikosteroiden als unmittelbar patientenrelevant bewertet werde [1]. Im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren in anderen Indikationen hat der G-BA festgestellt, dass oral verabreichte Kortikosteroide nach Möglichkeit nur kurzzeitig und möglichst gering dosiert eingesetzt werden sollen und dass ein Vermeiden der Gabe bzw. eine Reduktion der

benötigten Dosierung von oral verabreichten Kortikosteroiden ein patientenrelevantes Therapieziel darstellt [66-68].

Aus obigen Gründen ist aus Sicht von BMS das Erreichen einer Remission bei gleichzeitiger vollständiger Kortikosteroid-Freiheit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Im Einklang mit den Empfehlungen der EMA war in der Studie TRUE NORTH ein Ausschleichen einer möglichen Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden nach einem festgelegten Schema vorgesehen. Der erste Ausschleichversuch sollte nach Abschluss der Induktionsbehandlung beginnen (d. h. ab W10; für nähere Angaben siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Endpunkt Kortikosteroid-freie Remission war als Vorliegen einer klinischen Remission (gemäß der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definition) zum Ende der Gesamtbehandlungsphase (W52) bei gleichzeitiger vollständiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung operationalisiert. Für die vorgesehene Hauptauswertung dieses Endpunkts war als weiteres Kriterium erforderlich, dass die Kortikosteroid-Freiheit zu W52 bereits über den klinisch relevanten Zeitraum von mindestens zwölf Wochen hinweg bestanden haben musste, da bei Patienten mit einem Kortikosteroid-abhängigen Krankheitsverlauf ein Wiederauftreten der Krankheitssymptome üblicherweise innerhalb dieses Zeitraums erfolgt [7, 69]. Eine weitere Analyse ohne einen entsprechenden Mindestzeitraum der Kortikosteroid-Freiheit wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Auswertungen im Dossier

Somit werden in diesem Dossier für die Erhaltungsphase von TRUE NORTH folgende Auswertungen zum Endpunkt Kortikosteroid-freie Remission dargestellt:

- Hauptanalyse:
 - Anteil Patienten mit klinischer Remission in W52, bei gleichzeitiger vollständiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung seit ≥ 12 Wochen
- Sensitivitäts-/Zusatzanalyse:
 - Anteil Patienten mit klinischer Remission in W52, bei gleichzeitiger vollständiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung für einen beliebigen Zeitraum

Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität

Patientenrelevanz / Validität

Klinisches Ansprechen

Das klinische Ansprechen ist in der Indikation CU als Verbesserung sowohl der klinischen als auch der endoskopischen Krankheitssymptomatik definiert [6, 7] und entspricht einer relevanten Reduktion der Krankheitsaktivität. Im Rahmen klinischer Studien beinhaltet die Operationalisierung des Ansprechens in der Regel die Verringerung eines etablierten Aktivitätsindex (wie z. B. des Mayo-Scores) um mindestens 30 %, einschließlich einer Verbesserung in den entsprechenden Subskalen für Rektalblutungen und für die endoskopisch erfasste Symptomatik [7]. Hierdurch ist sichergestellt, dass das Erreichen eines klinischen Ansprechens einer für den Patienten relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands

entspricht. So wurde, ebenso wie für die klinische Remission, auch für das klinische Ansprechen eine Korrelation sowohl mit validierten spezifischen (IBDQ) als auch generischen (SF-36) Lebensqualitätsfragebögen gezeigt [53, 60]. Auch wenn die klinische Remission für den Patienten naturgemäß eine stärkere Verbesserung des Gesundheitszustands bedeutet, so ist aus obigen Gründen auch das klinische Ansprechen als wichtiger und patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Therapieerfolgs anzusehen.

Für die Studie TRUE NORTH waren zwei verschiedene Definitionen des klinischen Ansprechens, basierend auf dem Mayo-Score (vgl. Beschreibung des Mayo-Scores auf S. 55 und in Modul 3), präspezifiziert:

- Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score:

Als primäre Definition für die statistische Auswertung waren Kriterien auf Basis der drei direkt symptomerhebenden Mayo-Subskalen Stuhlfrequenz, Rektalblutungen und Endoskopie vorgesehen. Das klinische Ansprechen war definiert als gleichzeitiges Erfüllen der folgenden Bedingungen:

- Verringerung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert um ≥ 2 Punkte und $\geq 35\%$
- Verringerung des Werts der Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert um ≥ 1 Punkt oder Absolutwert der Subskala Rektalblutungen ≤ 1

Da dies für den Patienten eine nicht nur geringfügige Verbesserung der direkten Krankheitssymptomatik, einschließlich einer Verbesserung hinsichtlich belastender Rektalblutungen, bedeutet, ist das klinische Ansprechen gemäß dieser Definition als patientenrelevant anzusehen.

- Definition basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score:

Als weitere, sekundäre Definition des klinischen Ansprechens waren Kriterien auf Basis aller vier Subskalen des 4-Komponenten-Mayo-Scores präspezifiziert. Das klinische Ansprechen war definiert als gleichzeitiges Erfüllen der folgenden Bedingungen:

- Verringerung des 4-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert um ≥ 3 Punkte und $\geq 30\%$
- Verringerung des Werts der Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert um ≥ 1 Punkt oder Absolutwert der Subskala Rektalblutungen ≤ 1

Auch diese Definition stellt sicher, dass eine mehr als nur geringfügige Verbesserung der Krankheitsaktivität und des Gesundheitszustands, einschließlich einer Verbesserung hinsichtlich belastender Rektalblutungen, vorliegt und ist somit als patientenrelevant anzusehen. Die erforderliche Veränderung um ≥ 3 Punkte entspricht zudem dem Wert, der von Lewis *et al.* als klinisch relevante Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores berichtet wurde, basierend auf Untersuchungen der Korrelation des Mayo-Scores mit der Wahrnehmung des Therapieerfolgs durch den Patienten selbst [49].

Analog zu den im Studienprotokoll von TRUE NORTH präspezifizierten Analysen im Hinblick auf das Erreichen des klinischen Ansprechens wird auch in diesem Dossier als primäre Auswertung der Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen gemäß der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definition dargestellt. Eine entsprechende

Auswertung auf Basis der zweiten Definition, basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score, wird als Sensitivitätsanalyse herangezogen, um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber unterschiedlichen Definitionen zu prüfen.

Veränderung der Krankheitsaktivität

Zielsetzung der oben beschriebenen Analysen zum klinischen Ansprechen (bzw. zur klinischen Remission) ist eine strikte Beurteilung der Reduktion der Krankheitsaktivität und des Behandlungserfolgs anhand prädefinierter Kriterien. Für eine differenziertere, von prädefinierten Kriterien unabhängige Betrachtung der Krankheitsaktivität werden in diesem Dossier zusätzlich Auswertungen der Veränderung des Mayo-Scores vom Baseline-Wert dargestellt. Hierbei werden alle erhobenen Varianten des Mayo-Scores (3-Komponenten-Mayo-Score als Hauptanalyse, 4-Komponenten-Mayo-Score und partieller Mayo-Score als Sensitivitäts-/Zusatzanalysen; vgl. auch Beschreibung des Mayo-Scores auf S. 55 und in Modul 3) berücksichtigt.

Ergänzend wird zudem die Veränderung der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert separat dargestellt. Diese Einschätzung durch den Arzt stellt eine für eine umfassende Gesamtbeurteilung des Gesundheitszustands und der Krankheitsschwere wichtige Komponente dar, da sie neben den rein physischen Symptomen auch psychische Aspekte und weitere das Gesamtbild der Krankheit beeinflussende individuelle Faktoren berücksichtigen kann.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass eine separate Darstellung der drei weiteren – direkt symptomhebenden – Mayo-Subskalen (Rektalblutungen, Stuhlfrequenz, Endoskopie) im Rahmen der in den folgenden Abschnitten beschriebenen Endpunkte Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU und Abheilen der Mukosa erfolgt.

Zeit bis zum Krankheitsrückfall (nach Erreichen eines klinischen Ansprechens)

Wie in Modul 3 ausführlich beschrieben, stellt der häufige Verlust des Therapieansprechens im Laufe der Zeit ein großes Problem der verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet dar. Insbesondere vor dem Hintergrund der begrenzten Zahl an verfügbaren Therapieoptionen ist somit ein langanhaltendes Therapieansprechen für die Patienten von besonderer Bedeutung – nicht nur im Hinblick auf eine langfristige Linderung der belastenden Krankheitssymptomatik, sondern auch zur langfristigen Vermeidung der Notwendigkeit einer Kolektomie als *Ultima Ratio*. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Krankheitsrückfall stellt folglich einen wichtigen und patientenrelevanten Aspekt des Behandlungseffekts dar.

Zur Abbildung dieses Aspekts wird für Patienten, die während der Induktionsphase von TRUE NORTH ein klinisches Ansprechen erreichten, die Zeit bis zum Krankheitsrückfall in Form einer Kaplan-Meier-Analyse dargestellt. Diese Analyse wurde im Studienbericht zu TRUE NORTH als *post hoc*-Analyse dargestellt, die Definition des Krankheitsrückfalls war jedoch

prädefiniert. Ein Krankheitsrückfall war in TRUE NORTH anhand folgender Kriterien definiert:

- Anstieg des partiellen Mayo-Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Ende der Induktionsphase (W10) und Absolutwert des partiellen Mayo-Scores ≥ 4 Punkte
- Wert der Mayo-Subskala Endoskopie ≥ 2 Punkte (in einer zusätzlich durchzuführenden endoskopischen Untersuchung)
- Ausschluss anderer Ursachen der Zunahme der Krankheitsaktivität, die nicht im Zusammenhang mit der CU stehen (z. B. Infektionen, Veränderungen in der Medikation)

Auswertungen im Dossier

Zusammenfassend werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen zum klinischen Ansprechen und zum Verlauf der Krankheitsaktivität dargestellt:

- Hauptanalysen:
 - Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen gemäß Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score (Induktions- und Erhaltungsphase)
 - Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert (Induktions- und Erhaltungsphase)
 - Zeit bis zum Krankheitsrückfall (nur Erhaltungsphase)
- Sensitivitäts-/Zusatzanalyse:
 - Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen gemäß Definition basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score (Induktions- und Erhaltungsphase)
 - Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert (Induktions- und Erhaltungsphase)
 - Veränderung des partiellen Mayo-Scores vom Baseline-Wert (Induktions- und Erhaltungsphase)
 - Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert (Induktions- und Erhaltungsphase)

Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU

Zielsetzung der in den vorigen Abschnitten beschriebenen Endpunkte zur klinischen Remission bzw. zum klinischen Ansprechen ist eine umfassende Beurteilung des Behandlungserfolgs anhand einer Kombination verschiedener zentraler Aspekte der CU-Symptomatik. Hierzu werden insbesondere sowohl die klinische Hauptsymptomatik als auch das endoskopische Krankheitsbild berücksichtigt, um sowohl die Verbesserung der klinischen Symptomlast als auch das Abheilen der entzündeten Kolonmukosa beurteilen zu können.

Der im Folgenden beschriebene Endpunkt Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU sowie der nachfolgend erläuterte Endpunkt Abheilen der Mukosa dienen einer detaillierteren, separaten Betrachtung dieser zentralen Aspekte.

Patientenrelevanz / Validität

Klinisches Hauptsymptom der CU sind blutige Durchfälle, die auch Schleimbeimengungen aufweisen können. Die Durchfälle und rektalen Blutungen sind häufig begleitet von abdominalen, teils krampfartigen Schmerzen und schmerzhaftem sowie imperativem Stuhldrang [5, 35, 70]. Die mit einer aktiven Erkrankung einhergehenden blutig-schleimigen, flüssigen Stühle mit Häufigkeiten von bis zu 15–20 Stühlen am Tag [35, 60] stellen für die betroffenen Patienten eine große Belastung und in vielen Fällen eine starke Einschränkung im Alltag und Berufsleben dar. Somit sind klinisch relevante Verbesserungen hinsichtlich Rektalblutungen und der Stuhlfrequenz unmittelbar patientenrelevant und für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Dies wurde auch vom G-BA im Beratungsgespräch bestätigt [1].

Im Rahmen des Mayo-Scores werden diese Aspekte anhand der beiden Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz erfasst (vgl. Beschreibung des Mayo-Scores auf S. 55). Da hierbei die Schwere der klinischen Hauptsymptomatik vom Patienten selbst berichtet wird, ist die unmittelbare Patientenrelevanz der Erhebung sichergestellt. Für die Studie TRUE NORTH werden in diesem Dossier Auswertungen der mittleren Veränderung der Subskalen Rektalblutungen bzw. Stuhlfrequenz vom jeweiligen Baseline-Wert dargestellt. Des Weiteren wird eine im Studienbericht von TRUE NORTH beschriebene *post hoc*-Analyse dargestellt, die den Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission betrachtet. Symptomatische Remission wurde hierzu definiert als gleichzeitiges Erfüllen der folgenden Bedingungen: Wert der Mayo-Subskala Rektalblutungen = 0 und Wert der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz ≤ 1 , einschließlich einer Abnahme vom Baseline-Wert um ≥ 1 . Da diese Definition einer Freiheit von belastenden Rektalblutungen und dem Vorliegen einer höchstens geringfügig erhöhten Stuhlfrequenz entspricht, ist das Erreichen einer symptomatischen Remission als patientenrelevant anzusehen.

Auswertungen im Dossier

Es werden somit in diesem Dossier für die Studie TRUE NORTH folgende Analysen zur klinischen Symptomatik der CU dargestellt, sowohl für die Induktions- als auch die Erhaltungsphase:

- Hauptanalysen:
 - Veränderung der Mayo-Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert
 - Veränderung der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz vom Baseline-Wert
 - Anteil Patienten mit symptomatischer Remission

Abheilen der Mukosa

Patientenrelevanz / Validität

Wie in Modul 3 bereits erläutert, besteht ein Konsens über die zentrale Bedeutung des Erreichens eines Abheilens der entzündeten Darmmukosa, der sich in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur und entsprechenden Empfehlungen in Leitlinien und der EMA widerspiegelt [5-9, 12, 17]. Wie z. B. in der deutschen S3-Leitlinie dargelegt, ist eine Remission hinsichtlich der klinischen Symptomatik nicht immer auch mit einer endoskopisch oder

histologisch erfassbaren Remission verbunden; umgekehrt gibt es aber zahlreiche Hinweise auf eine Assoziation zwischen einem endoskopisch oder histologisch erfassbaren Abheilen der Mukosa und einem für den Patienten direkt relevanten besseren klinischen Ausgang (geringere Rate an Rückfällen, Hospitalisierungen und Kolektomien, sowie ein verringertes Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome) [5, 14-21]. Aus diesen Gründen ist ein solches endoskopisch und/oder histologisch erfassbares Abheilen der Mukosa als patientenrelevant anzusehen.

In der Studie TRUE NORTH wurde der Heilungsverlauf der Mukosa sowohl anhand der endoskopischen Symptomatik als auch anhand histologischer Befunde bewertet.

Das Ergebnis endoskopischer Untersuchungen wurde anhand der Mayo-Subskala Endoskopie erfasst (vgl. Beschreibung des Mayo-Scores auf S. 55). Als primäre Analyse zum Abheilen der Mukosa war im Studienprotokoll die Auswertung des Anteils an Patienten mit sog. endoskopischer Verbesserung prädefiniert. Die endoskopische Verbesserung war hierbei, wie in der Indikation üblich⁵ [17, 44], definiert als ein Wert der Mayo-Subskala ≤ 1 ohne Fragilität. Da diese Definition für den Patienten eine bedeutende Verbesserung des Zustands der Darmmukosa, mit höchstens milder verbleibender endoskopischer Symptomatik, bedeutet, ist die endoskopische Verbesserung als patientenrelevant anzusehen. Ebenfalls im Dossier dargestellt wird eine im Studienbericht zu TRUE NORTH als *post hoc*-Analyse beschriebene Auswertung des Anteils an Patienten mit sog. endoskopischer Normalisierung, definiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie = 0. Da das Erreichen der endoskopischen Normalisierung einem vollständigen Abklingen der endoskopischen Symptomatik entspricht, ist es als patientenrelevant anzusehen. Des Weiteren wird auch die Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert im Dossier dargestellt.

Für eine umfassende Bewertung der Entzündungsaktivität und des Heilungsverlaufs der Mukosa ist neben der Beurteilung der endoskopischen Symptomatik auch die histopathologische Beurteilung von Kolon-Biopsien wichtig. So empfiehlt beispielsweise die deutsche S3-Leitlinie die Einbeziehung von histopathologischen Untersuchungen in die Diagnosestellung der CU und betont die Bedeutung von Aussagen zur histologischen Entzündungsaktivität insbesondere für die Verlaufsbeurteilung [5]. Ein aktives morphologisches Bild ist mit dem Auftreten rezidivierender Erkrankungsschübe, einem erhöhten Risiko für die Notwendigkeit einer Kolektomie und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome assoziiert [5, 16], was die Bedeutung eines histologisch erfassbaren Abheilens der Mukosa für die Patienten unterstreicht.

In der Studie TRUE NORTH wurde zur Bewertung histologischer Befunde der Geboes-Index (vgl. auch Modul 3) verwendet. Der Geboes-Index ist ein in der Indikation sowohl im Rahmen klinischer Studien als auch in der klinischen Praxis etabliertes und teilweise validiertes

⁵ Es sei angemerkt, dass der hier als „Endoskopische Verbesserung“ bezeichnete Endpunkt in der Literatur und im Rahmen anderer klinischer Studien häufig als „Mukosaheilung“ („*mucosal healing*“) bezeichnet wird. In der Studie TRUE NORTH war der Begriff „Mukosale Heilung“ jedoch für eine strengere Definition reserviert, die neben der endoskopischen Verbesserung auch eine histologische Remission einschließt (siehe Text).

Klassifikationsschema, anhand dessen die histologische Entzündungsaktivität in sechs Grade eingeteilt wird [16, 71, 72]:

- Grad 0: Strukturelle Veränderungen
- Grad 1: Chronisches inflammatorisches Infiltrat
- Grad 2: Eosinophile und Neutrophile in der *Lamina propria*
- Grad 3: Neutrophile im Epithel
- Grad 4: Beschädigung der Krypten
- Grad 5: Erosionen und/oder Ulzerationen

Innerhalb jedes Grades kann eine weitere Einteilung gemäß dem Schweregrad des jeweils betrachteten Aspekts vorgenommen werden, die als Dezimalstelle angegeben wird (z. B. für Grad 0 von 0,0: keine strukturellen Abnormalitäten bis 0,3: schwere diffuse oder multifokale Abnormalitäten). In TRUE NORTH war das Vorliegen eines Werts des Geboes-Index $< 2,0$ (d. h. keine Infiltration von Neutrophilen in die *Lamina propria* oder die Krypten des Epithels, keine Eosinophile in der *Lamina propria*, keine Beschädigung der Krypten, keine Erosionen und Ulzerationen) als histologische Remission definiert. Diese Definition entspricht dem in der Literatur bestehenden Konsens, dass eine histologische Remission durch die Abwesenheit von Neutrophilen in der Mukosa charakterisiert ist [73]. So wurde insbesondere gezeigt, dass das Erreichen einer solchen Abwesenheit mit niedrigeren Kolektomieraten, niedrigeren Hospitalisierungsraten und verringerter Einnahme von Kortikosteroiden assoziiert ist [14]. Eine Auswertung des Anteils an Patienten mit histologischer Remission war im Studienprotokoll von TRUE NORTH prädefiniert und wird entsprechend im vorliegenden Dossier dargestellt.

Als eine weitere zentrale – und besonders strikte – Auswertung zum Abheilen der Mukosa war im Studienprotokoll von TRUE NORTH die Auswertung des Anteils an Patienten, die gleichzeitig sowohl eine endoskopische Verbesserung als auch eine histologische Remission aufwiesen (siehe jeweils oben), vorgesehen. Diese Kombination aus sowohl endoskopisch als auch histologisch nachgewiesenem Abheilen der Mukosa wurde in der Studie TRUE NORTH als „Mukosale Heilung“ bezeichnet und geht über die in der Indikation üblicherweise verwendete Definition der Mukosaheilung rein auf Basis endoskopischer Befunde hinaus. Aufgrund der oben dargelegten zentralen Bedeutung eines möglichst vollständigen Abheilens der Mukosa für den weiteren Krankheitsverlauf ist das Erreichen der Mukosalen Heilung als patientenrelevant anzusehen.

Auswertungen im Dossier

Zusammengefasst werden in diesem Dossier für die Studie TRUE NORTH folgende Auswertungen zum endoskopisch und histologisch erfassbaren Abheilen der Mukosa dargestellt, sowohl für die Induktions- als auch Erhaltungsphase:

- Hauptanalysen:
 - Anteil Patienten mit Mukosaler Heilung
 - Anteil Patienten mit endoskopischer Verbesserung
 - Veränderung der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert

- Sensitivitäts-/Zusatzanalysen:
 - Anteil Patienten mit endoskopischer Normalisierung
 - Anteil Patienten mit histologischer Remission

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz / Validität

Der EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogen ist ein generisches, allgemein validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands, entwickelt von der internationalen EurQol-Gruppe [74, 75]. Der EQ-5D besteht aus zwei separaten Teilen: Den ersten Teil stellt ein Fragebogen zum Gesundheitsprofil dar, der aus fünf Einzeldomänen besteht, die mithilfe von präferenzbasierten Gewichtungsfaktoren zu einem einzelnen Indexwert zusammengefasst werden können. Dieser Teil des EQ-5D ist aus Sicht des G-BA nicht als Messinstrument im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet [1]. Der zweite Teil des EQ-5D ist eine einfache visuelle Analogskala (EQ-5D *visual analog scale*; EQ-5D-VAS), anhand derer der Patient selbst seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Erhebung angibt. Die EQ-5D-VAS ist somit der Endpunktkategorie Morbidität zuzuordnen. Die EQ-5D-VAS wurde vom G-BA bereits in vielen Verfahren als patientenrelevant anerkannt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen (z. B. Ocrelizumab, D-332, Abirateronacetat, D-337, Daratumumab, D-403, Tafamidis, D-510 [76-79]). Auch im Beratungsgespräch zu Ozanimod bestätigte der G-BA die Eignung der EQ-5D-VAS als Morbiditätsendpunkt [1].

Auswertungen im Dossier

In der Studie TRUE NORTH waren Auswertungen der Veränderung der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert vorgesehen, die entsprechend auch in diesem Dossier dargestellt werden, sowohl für die Induktions- als auch die Erhaltungsphase:

- Hauptanalyse:
 - Veränderung des Werts der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36

Patientenrelevanz / Validität

Nach § 3 Abs. 1 in Verbindung mit § 3 Abs. 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels

„der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Im Beratungsgespräch zu Ozanimod hat der G-BA die Verwendung von Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität empfohlen. Als bevorzugtes generisches Instrument wurde der SF-36 empfohlen [1].

Der SF-36 wird in klinischen Studien sehr häufig eingesetzt und gilt als etabliertes und validiertes Instrument zur Erhebung der generischen Lebensqualität, das für den Einsatz in zahlreichen Ländern und Indikationen validiert wurde und in insgesamt 191 Sprachen verfügbar ist [80-82]. Die 36 Items des SF-36 werden zu zwei Summenscores (PCS und MCS) sowie den folgenden acht Dimensionen zusammengefasst: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden.

In der Vergangenheit wurde der SF-36 vom G-BA in vielen Verfahren bereits als patienten-relevant anerkannt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen (z.B. Guselkumab, D-330, Siltuximab, D-119, Ocrelizumab, D-332 [76, 83, 84]).

Durch die Dimension Körperlicher Schmerz deckt der SF-36 auch den Aspekt Schmerzen ab, der vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant in der Indikation CU benannt wurde. Eine Erhebung von Schmerzen (z. B. Abdominalschmerzen) fand in der Studie TRUE NORTH im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse, jedoch nicht in Form eines zusätzlichen separaten Morbiditäts-Endpunkts statt. Da der PCS nachweislich wesentlich durch die Dimension körperliche Schmerzen bestimmt wird [85], kann davon ausgegangen werden, dass eine patientenrelevante Reduktion körperlicher Schmerzen zudem in einer entsprechenden Verbesserung des PCS resultiert.

In TRUE NORTH waren Auswertungen des SF-36 auf Basis der mittleren Veränderung vom Baseline-Wert für die Werte der acht Dimensionen, der Summenscores PCS und MCS sowie des Items zum globalen Gesundheitszustand präspezifiziert. Zusätzlich sind im Studienbericht als *post hoc*-Analysen Responder-Analysen des Anteils von Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Summenscores PCS und MCS dargestellt. Hierzu war die MID jeweils als eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte definiert worden. Diese MID von 5 Punkten stellt eine übliche Relevanzschwelle dar, die in früheren Nutzenbewertungsverfahren auch vom G-BA als „Näherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen“ und zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde (z. B. Ocrelizumab, D-332 [76]).

Auswertungen im Dossier

Entsprechend den obigen Ausführungen werden in diesem Dossier folgende Auswertungen zur in TRUE NORTH anhand des SF-36 erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt, jeweils sowohl für die Induktions- als auch für die Erhaltungsphase:

- Hauptanalysen:
 - Veränderung der Summenscores PCS und MCS vom Baseline-Wert
 - Veränderung der Werte der acht Dimensionen vom Baseline-Wert

- Veränderung des Werts des Items zum globalen Gesundheitszustand vom Baseline-Wert
- Anteil Patienten mit Verbesserung der Summenscores PCS bzw. MCS um ≥ 5 Punkte

Nebenwirkungen

Patientenrelevanz / Validität

Nach § 3 Abs. 1 in Verbindung mit § 3 Abs. 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der (Zusatz-)Nutzen eines Arzneimittels

„der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Bewertung in der Nutzendimension Nebenwirkungen erfolgt anhand der unerwünschten Ereignisse, die in der Studie TRUE NORTH im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation aufgetreten sind (vom Zeitpunkt der ersten Dosis bis zum Ende der 90-tägigen Safety-Follow-up-Phase).

Es werden im vorliegenden Nutzendossier UE, SUE und schwere UE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE ausgewertet. Die Darstellung erfolgt sowohl als Gesamtrate als auch aufgeteilt nach Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) bzw. bevorzugten Bezeichnungen (*Preferred Term*, PT) gemäß MedDRA. Zur Kodierung der UE wurde in der Studie TRUE NORTH die MedDRA-Version 22.1 verwendet.

Die Kategorisierung der UE nach Schweregrad durch den Prüfarzt war im Studienprotokoll der Studie TRUE NORTH prädefiniert und erfolgte innerhalb der Kategorien mild, moderat und schwer. Es handelt sich hierbei um eine in CU-Studien etablierte und adäquate Vorgehensweise zur Kategorisierung der Schwere eines UE. Die Aufteilung der UE nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Graden, wie sie vom G-BA bevorzugt wird, ist in klinischen Studien zur CU hingegen nicht üblich und war dementsprechend nicht präspezifiziert. Eine nachträgliche Klassifizierung nach CTCAE-Graden ist nicht möglich.

Des Weiteren wurden in der Studie TRUE NORTH unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) ausgewertet. Die Auswahl dieser UESI basierte auf Sicherheitsinformationen, die in früheren Studien mit Ozanimod in den Indikationen CU und Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) gewonnen worden waren, auf potentiellen Risiken aufgrund des immunmodulatorischen Wirkmechanismus sowie aus dem bekannten Sicherheitsprofil anderer S1P-Rezeptor-Agonisten. Ereignisse der folgenden Kategorien sollten vom Prüfarzt in der elektronischen Patientenakte (*electronic case report form*, eCRF) als UESI gekennzeichnet werden:

- Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens
- Makulaödeme

- Malignome
- Schwerwiegende oder opportunistische Infektionen
- Pulmonale Funktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen

Auswertungen im Dossier

Im Rahmen dieses Dossiers werden die in der Studie TRUE NORTH aufgetretenen UE in den folgenden Endpunkten dargestellt, jeweils sowohl für die Induktionsphase als auch die Erhaltungsphase. Statistische Hypothesentests in Bezug auf mögliche Unterschiede in den Raten von UE zwischen Ozanimod- und Placebobehandlung waren nicht vorgesehen.

Unerwünschte Ereignisse

- Hauptanalyse:
 - Anteil Patienten mit mindestens einem UE
- Sensitivitäts-/Zusatzanalysen:
 - Differenzierung nach SOC, für die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem der Behandlungsarme ein UE berichtet wurde
 - Differenzierung nach PT, die bei $\geq 2\%$ der Patienten in einem der Behandlungsarme berichtet wurden

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Hauptanalyse:
 - Anteil Patienten mit mindestens einem SUE
- Sensitivitäts-/Zusatzanalyse:
 - Differenzierung nach SOC und PT, für die bei ≥ 2 Patienten in einem der Behandlungsarme ein SUE berichtet wurde

Schwere unerwünschte Ereignisse

- Hauptanalyse:
 - Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE
- Sensitivitäts-/Zusatzanalyse:
 - Differenzierung nach SOC und PT

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

- Hauptanalyse:
 - Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE
- Sensitivitäts-/Zusatzanalyse:
 - Differenzierung nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

- Hauptanalyse:
 - Anteil Patienten mit mindestens einem UESI
- Sensitivitäts-/Zusatzanalyse:
 - Differenzierung nach UESI-Kategorie und PT

4.2.5.2.4 Verwendete statistische Methodik**Auswertungspopulationen**

Im Folgenden werden die allgemeinen Definitionen der Analysepopulationen beschrieben, wie sie für die Auswertungen im vorliegenden Dossier verwendet wurden. Weitere Ausführungen zu den Auswertungspopulationen der in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie TRUE NORTH finden sich im Rahmen der Beschreibung der Studie in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Intention-to-treat-Population

Die *Intention-to-treat* (ITT)-Population war die maßgebliche Population zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte.

Zur ITT-Population zählen sämtliche randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der jeweiligen Studienphase (Induktions- bzw. Erhaltungsphase) erhalten hatten. Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen bei Auswertungen innerhalb der ITT-Population folgte der Zuordnung der Patienten durch die Randomisierung und nicht – sofern diese abweicht – der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation.

Da in der eingeschlossenen Studie TRUE NORTH zwei unabhängige Randomisierungen für die Induktions- und die Erhaltungsphase der Studie durchgeführt wurden, lagen für die beiden separaten Studienphasen unterschiedliche ITT-Populationen vor.

Zusätzlich zu den beschriebenen ITT-Populationen werden auch die Ergebnisse des jeweiligen nicht (re-)randomisierten Behandlungsarms ergänzend dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen Studienarme und der Auswertungspopulationen findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Safety-Population

Die Safety-Population war die maßgebliche Population zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte.

Die Safety-Populationen der Induktions- bzw. Erhaltungsphase umfassen jeweils sämtliche (re-)randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Innerhalb der Safety-Populationen wurden alle Patienten gemäß ihrer tatsächlichen Behandlung in den jeweiligen Studienphasen analysiert.

Zusätzlich zu den beschriebenen Safety-Populationen werden in analoger Weise auch die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten der jeweils nicht (re-)randomisierten Behandlungsarme dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen Studienarme und Auswertungspopulationen für die eingeschlossene Studie TRUE NORTH findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Auswertungsmethoden

Sämtliche nachfolgend beschriebenen Analysen der eingeschlossenen Studie TRUE NORTH wurden mit der Software SAS (Version 9.2 oder neuer) durchgeführt.

Analysen mit binären Messwerten

Für Analysen von Wirksamkeitsendpunkten mit binären Messwerten wurden Odds Ratio (OR) und absolute Risikodifferenz (RD) zwischen der Ozanimod- und der Placebo-Gruppe, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI), berechnet. Die Berechnung und die Bewertung der statistischen Signifikanz erfolgten anhand eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests zum Signifikanzniveau 5 %, stratifiziert nach den für die Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren (Induktionsphase: Einnahme von Kortikosteroiden zum Zeitpunkt des Screenings [ja/nein] und Vorbehandlungsstatus mit TNF- α -Antagonisten [ja/nein]; Erhaltungsphase: Status bezüglich klinischer Remission zu Woche 10 [ja/nein] und Einnahme von Kortikosteroiden zu Woche 10 [ja/nein]).

Für Studienteilnehmer, für die keine ausreichenden Informationen zur Bestimmung des binären Messwerts vorlagen (z. B. aufgrund fehlender Werte oder eines Therapieabbruchs) wurde die Non-Responder/Non-Remitter-Imputation (NRI) angewendet. Des Weiteren wurden Studienteilnehmer, die die definierten Kriterien für ein Therapieversagen erfüllten (vgl. Tabelle 4-21), als Non-Responder/Non-Remitter gewertet.

Responderanalyse zum SF-36

Bei der Auswertung der Anteile an Patienten mit einer Verbesserung der SF-36-Summenscores PCS bzw. MCS um ≥ 5 Punkte wurde ein Chi-Quadrat-Test zur Bewertung der statistischen Signifikanz herangezogen; die Angabe des Behandlungsunterschieds erfolgt in Form der RD.

Analysen mit kontinuierlichen Messwerten

Die Darstellung der mittleren Veränderung seit Baseline erfolgte anhand der Kleinste-Quadrate (*least squares*, LS)-Mittelwerte mit zugehörigen Standardfehlern (*standard error*, SE), die anhand eines Kovarianz-Analyse-Modells (*analysis of covariance*, ANCOVA) ermittelt wurden, das bezüglich relevanter Baseline-Parameter und der im vorigen Abschnitt bereits genannten Stratifikationsparameter adjustiert war. Zur Bewertung des Therapieeffekts wurde die LS-Mittelwertdifferenz (*least squares mean difference*, LSMD) unter Angabe des zugehörigen 95 %-KI herangezogen.

Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum Krankheitsrückfall)

Für die Erhaltungsphase der Studie wurde zur Schätzung der Verteilung der Zeit bis zum Krankheitsrückfall die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zum Vergleich zwischen den

Behandlungsgruppen wurde ein Log-Rank-Test, stratifiziert nach Status bezüglich klinischer Remission zu Woche 10 [ja/nein] und Einnahme von Kortikosteroiden zu Woche 10 [ja/nein], verwendet.

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 Heterogenitätsschätzung⁶ 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 verwendet⁷ 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

⁶ 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.

⁷ 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.

Heterogenität^{8, 6} 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. 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.

Im Rahmen der systematischen Recherche nach RCT mit Ozanimod im Anwendungsgebiet (dokumentiert in Abschnitt 4.3.1.1) wurde nur eine Studie identifiziert, die die in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Kriterien für den Einschluss in die Nutzenbewertung erfüllt. Studien mit Ozanimod, die für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT geeignet sind, liegen nicht vor (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2).

Folglich war für die vorliegende Nutzenbewertung die Durchführung einer Meta-Analyse nicht relevant.

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.

Sensitivitätsanalysen für einzelne Endpunkte

In der Studie TRUE NORTH war für zentrale Wirksamkeitsendpunkte eine Reihe von Sensitivitäts- bzw. Zusatzanalysen durchgeführt wurden, die die Robustheit der Ergebnisse

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

bestätigten. Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Sensitivitäts-/Zusatzanalysen in Ergänzung zu den jeweiligen Hauptanalysen dargestellt.

Klinische Remission

Für die primäre Analyse des Anteils an Patienten mit klinischer Remission war in der Studie TRUE NORTH eine Definition der klinischen Remission auf Basis des 3-Komponenten-Mayo-Scores prädefiniert (Definition angegeben in Abschnitt 4.2.5.2.3). Um die Robustheit des Anteils an Patienten mit klinischer Remission zu überprüfen, wurde eine Sensitivitäts-/Zusatzanalyse unter Verwendung einer alternativen Definition der klinischen Remission, basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score (Definition angegeben in Abschnitt 4.2.5.2.3), durchgeführt. Diese Analyse war im Studienprotokoll der Studie TRUE NORTH ebenfalls prädefiniert.

Kortikosteroid-freie Remission

Für die primäre Analyse des Anteils an Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission – d. h. an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 52 bei gleichzeitiger vollständiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung – war in der Studie TRUE NORTH ein Mindestzeitraum von 12 Wochen prädefiniert, über den die Kortikosteroid-Freiheit bestanden haben musste. Um die Robustheit des Anteils an Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission gegenüber abweichender Mindestdauern der Kortikosteroid-Freiheit zu überprüfen, wurde als Sensitivitäts-/Zusatzanalyse zusätzlich der Anteil an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 52 bei gleichzeitiger vollständiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung für einen beliebigen Zeitraum, bestimmt. Diese Analyse war im Studienprotokoll der Studie TRUE NORTH ebenfalls prädefiniert.

Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität

Für die primäre Analyse des Anteils an Patienten mit klinischem Ansprechen war in der Studie TRUE NORTH eine Definition des klinischen Ansprechens auf Basis des 3-Komponenten-Mayo-Scores prädefiniert (Definition angegeben in Abschnitt 4.2.5.2.3). Um die Robustheit des Anteils von Patienten mit klinischem Ansprechen zu überprüfen, wurde eine Sensitivitäts-/Zusatzanalyse unter Verwendung einer alternativen Definition des klinischen Ansprechens, basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score (Definition angegeben in Abschnitt 4.2.5.2.3), durchgeführt. Diese Analyse war im Studienprotokoll der Studie TRUE NORTH ebenfalls prädefiniert.

Um die Robustheit der Veränderung der Krankheitsaktivität, in der Hauptanalyse gemessen anhand der Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert, zu überprüfen, wurden zusätzlich die Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores sowie des partiellen Mayo-Scores vom Baseline-Wert ausgewertet. Diese Analysen waren im Studienprotokoll der Studie TRUE NORTH ebenfalls prädefiniert.

Als weitere ergänzende Sensitivitäts-/Zusatzanalyse zur Veränderung der Krankheitsaktivität wird die Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert separat dargestellt.

Abheilen der Mukosa

Als eine Hauptanalyse zum Abheilen der Mukosa wird in diesem Dossier der Anteil an Patienten mit Mukosaler Heilung – d. h. der Anteil an Patienten mit Erreichen sowohl einer endoskopischen Verbesserung als auch einer histologischen Remission – dargestellt (zur Definition vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Der Anteil an Patienten mit Erreichen einer endoskopischen Verbesserung wird zudem separat als weitere Hauptanalyse dargestellt. Um die Robustheit dieser Analysen zu prüfen, wird zum einen als Sensitivitäts-/Zusatzanalyse auch der Anteil an Patienten mit Erreichen einer histologischen Remission separat dargestellt. Diese Analyse war im Studienprotokoll der Studie TRUE NORTH prädefiniert. Zum anderen wird der Anteil an Patienten mit endoskopischer Normalisierung, welche strikter definiert ist als die endoskopische Verbesserung (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3), dargestellt. Diese Analyse ist im Studienbericht von TRUE NORTH als *post hoc*-Analyse berichtet.

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.

Im Rahmen der systematischen Recherche nach RCT mit Ozanimod im Anwendungsgebiet (dokumentiert in Abschnitt 4.3.1.1) wurde, gemäß den in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Kriterien für den Einschluss von Studien, die Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie TRUE NORTH in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Es konnten hingegen keine Studien identifiziert werden, die Ozanimod direkt mit einem Wirkstoff der zVT vergleichen. Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 diskutiert, ist die Studie TRUE NORTH aufgrund ihres Studiendesigns aus methodischen Gründen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Folglich kann im vorliegenden Dossier weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis von RCT zur Bestimmung des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber der zVT durchgeführt werden.

Als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod wird daher die zulassungsbegründende Phase-3-Studie TRUE NORTH, auf Basis der ITT-Gesamtpopulation, dargestellt. Hierbei wird ein Fokus auf die zentralen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit gelegt und auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ 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

⁹ 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.

¹⁰ 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.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² 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 ist¹³.

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^{14, 15, 16}

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.*
- *Genaue 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.*

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

- *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.*

Nicht zutreffend.

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 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme ¹
RPC01-202 (TOUCHSTONE)	ja ²	ja	abgeschlossen	33 Wochen	Ozanimod 0,5 mg, Ozanimod 1,0 mg, Placebo
RPC01-3101 (TRUE NORTH)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Ozanimod 1,0 mg, Placebo
RPC01-3103	nein	ja	laufend ³	64 Wochen	Ozanimod 0,5 mg, Ozanimod 1,0 mg, Placebo
¹⁾ Angaben zu Dosierungen von Ozanimod beziehen sich jeweils auf die Erhaltungsdosis von Ozanimod-Hydrochlorid. Abweichende Dosierungen während initialer Aufdosierungsphasen sind hier nicht angegeben. ²⁾ Studie RPC01-202 wurde im Zulassungsdossier nicht als pivotale, sondern als supportive Studie eingereicht. ³⁾ Studie RPC01-3103 ist eine laufende japanische Studie mit erwartetem Abschluss im Jahr 2024.					

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

Stand der Information: 23.09.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RPC01-202 (TOUCHSTONE)	A6 – Studiendauer zu kurz (< 52 Wochen)
RPC01-3103	A7 – Keine Ergebnisdarstellung verfügbar (laufende japanische Studie, Abschluss erwartet im Jahr 2024)

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 1) 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.

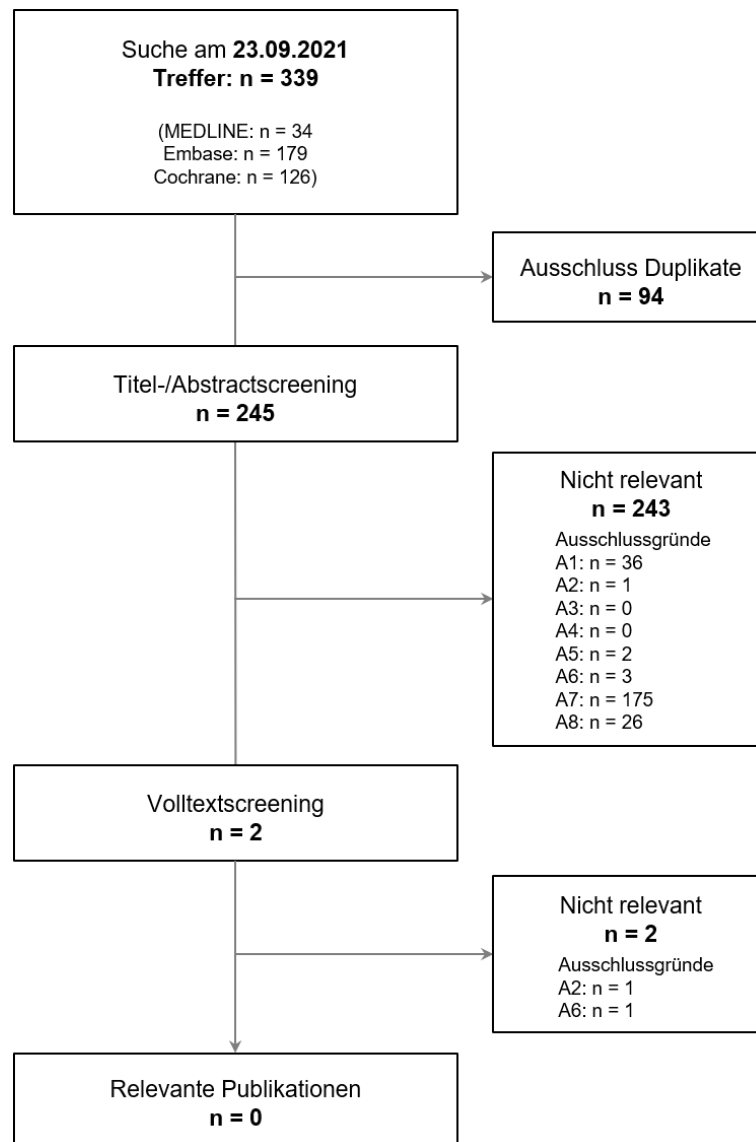


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 4-7) 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 1) genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-9: 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)} ¹	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RPC01-3101 (TRUE NORTH)	clinicaltrials.gov: NCT02435992 [86] EU-CTR: 2015-000319-41 [87] WHO-ICTRP: NCT02435992 & EUCTR2015-000319-41 [88] AMIce: 2015-000319-41 [89]	ja	nein ²	abgeschlossen
RPC01-3103 ³	clinicaltrials.gov: NCT03915769 [90] WHO-ICTRP: NCT03915769 [91]	ja	nein	laufend ³
¹⁾ Die Studienregistereinträge enthalten als Sponsor Receptos Inc. oder Celgene International II Sàrl, die Ozanimod ursprünglich entwickelt hatten. ²⁾ Die Publikation zur Studie TRUE NORTH [4] wurde nach der bibliographischen Literaturrecherche veröffentlicht. ³⁾ Studie ausgeschlossen aufgrund Ausschlussgrund 7 – Keine Ergebnisdarstellung verfügbar (laufende japanische Studie, Abschluss erwartet im Jahr 2024). 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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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: 23.09.2021.

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 4-7) 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 1) genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-10: 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				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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: 24.09.2021.

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 4-11: 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])
Placebo-kontrolliert						
RPC01-3101 (TRUE NORTH)¹	ja	ja	nein	ja [3]	ja [86-89]	ja [4] ²
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<i>keine</i>						
¹⁾ Studie TRUE NORTH ist aus methodischen Gründen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet; vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2. ²⁾ Die Publikation zur Studie TRUE NORTH [4] wurde nach der bibliographischen Literaturrecherche veröffentlicht. a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

Vorbemerkung: Darstellung der Studie TRUE NORTH in diesem Dossier

Im Rahmen der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod im Anwendungsgebiet wurde die Placebo-kontrollierte, zulassungsbegründende Phase-3-Studie TRUE NORTH identifiziert und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Es wurden keine aktiv kontrollierten Studien identifiziert, die Ozanimod direkt mit einem Wirkstoff der zVT vergleichen, sodass im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen von Ozanimod nicht auf Basis direkter Vergleiche gegenüber der zVT dargestellt werden kann. Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 ausführlich diskutiert, ist die Studie TRUE NORTH aus methodischen Gründen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich mit RCT mit einem Wirkstoff der zVT geeignet. Somit kommt auch eine Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber der zVT auf Basis indirekter Vergleiche nicht in Frage.

Als bestverfügbare Evidenz zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod werden daher in diesem Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie TRUE NORTH dargestellt. Die Darstellung erfolgt auf Basis der ITT-Gesamtpopulation gemäß dem Studienbericht von TRUE NORTH [3]. Auf die Durchführung weiterführender Analysen für die Nutzenbewertung wurde verzichtet.

In den folgenden Abschnitten werden das Design und das Patientenkollektiv der Studie TRUE NORTH näher charakterisiert.

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.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ¹	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TRUE NORTH	RCT, doppelblind, multizentrisch Zwei separate Studienphasen (Induktions- und Erhaltungsphase) mit jeweils parallelen Interventions- und Kontrollgruppen; mit erneuter Randomisierung von Induktions-Respondern vor Erhaltungsphase (Erhaltungsphase als randomisierte Entzugsstudie); vgl. Abbildung 4-2.	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU Alter: 18-75 Jahre 4-Komponenten-Mayo-Score = 6–12, mit Subskala Endoskopie ≥ 2, Subskala Rektalblutungen ≥ 1 und Subskala Stuhlfrequenz ≥ 1	<u>Induktionsphase</u> <i>Kohorte 1 (randomisiert):</i> • Ozanimod 1 mg (N = 429) • Placebo (N = 216) <i>Kohorte 2 (nicht randomisiert):</i> • Ozanimod 1 mg (N = 367) <u>Erhaltungsphase</u> <i>Re-randomisiert:</i> • Ozanimod 1 mg–Ozanimod 1 mg (N = 230) • Ozanimod 1 mg–Placebo (N = 227) <i>Nicht re-randomisiert:</i> • Placebo–Placebo (N = 69)	Gesamtdauer der kontrollierten Behandlungsphase: 52 Wochen (Induktionsphase: kontrollierte Behandlungsphase von 10 Wochen; Erhaltungsphase: kontrollierte Behandlungsphase von 42 Wochen)	Argentinien, Australien, Belarus, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Georgien, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Moldawien, Südkorea, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Südafrika, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich. 08/2015 – 03/2020	<u>Primärer Endpunkt</u> • Klinische Remission <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Anhaltende klinische Remission • Dauerhafte klinische Remission • Kortikosteroid-freie Remission • Klinisches Ansprechen • Endoskopische Verbesserung • Mukosale Heilung • Histologische Remission • Veränderung der Krankheitsaktivität anhand des 4-Komponenten-Mayo-Scores, partiellen Mayo-Scores und 3-Komponenten-Mayo-Scores • Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS • Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 • Unerwünschte Ereignisse
¹⁾ Dosisangaben zu Ozanimod beziehen sich auf die Erhaltungsdosis von Ozanimod-Hydrochlorid. Abweichende Dosierungen während einer initialen Aufdosierungsphase sind hier nicht angegeben; vgl. hierzu folgende Tabelle 4-13. CU: Colitis ulcerosa; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensions – visuelle Analogskala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SF-36: <i>Short form (36) health survey</i>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ozanimod 1 mg	Placebo	Aufdosierungsphase (Tag 1-7)
TRUE NORTH	Kapsel mit 1 mg Ozanimod-HCl zur oralen Einnahme, 1 × täglich	Placebo-Kapsel (in der Erscheinung identisch mit Ozanimod-Kapsel), 1 × täglich	In den ersten sieben Tagen der Einnahme fand eine Aufdosierung der Studienmedikation statt. An den Tagen 1–4 wurde 1 × täglich eine Kapsel mit 0,25 mg Ozanimod-HCl bzw. eine entsprechende Placebo-Kapsel eingenommen. An den Tagen 5–7 wurden 1 × täglich zwei Kapseln mit 0,25 mg Ozanimod-HCl (entsprechend einer Dosis von 0,5 mg Ozanimod-HCl) bzw. zwei entsprechende Placebo-Kapseln eingenommen. Ab Tag 8 erfolgte die Einnahme der finalen Dosis wie angegeben.
Ozanimod-HCl: Ozanimod-Hydrochlorid			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TRUE NORTH	Induktionsphase			Erhaltungsphase	
	Kohorte 1 (randomisiert)		Kohorte 2 (nicht-rand.)	Re-randomisiert	
	Ozanimod N = 429	Placebo N = 216	Ozanimod N = 367	Ozanimod– Ozanimod N = 230	Ozanimod– Placebo N = 227
Demografische Baseline-Werte					
Geschlecht, n (%)					
Weiblich	184 (42,9 %)	73 (33,8 %)	153 (41,7 %)	113 (49,1 %)	105 (46,3 %)
Männlich	245 (57,1 %)	143 (66,2 %)	214 (58,3 %)	117 (50,9 %)	122 (53,7 %)
Alter (Jahre)					
Mittelwert (SD)	41,4 (13,54)	41,9 (13,64)	42,1 (13,72)	42,4 (13,53)	43,0 (13,71)
Min; Max	18; 72	19; 74	18; 74	18; 72	18; 74
Alterskategorie (Jahre), n (%)					
18–29	105 (24,5 %)	46 (21,3 %)	85 (23,2 %)	51 (22,2 %)	51 (22,5 %)
30–39	103 (24,0 %)	58 (26,9 %)	95 (25,9 %)	58 (25,2 %)	48 (21,1 %)
40–49	91 (21,2 %)	50 (23,1 %)	71 (19,3 %)	48 (20,9 %)	49 (21,6 %)
50–59	77 (17,9 %)	32 (14,8 %)	64 (17,4 %)	39 (17,0 %)	48 (21,1 %)
60–69	48 (11,2 %)	24 (11,1 %)	49 (13,4 %)	30 (13,0 %)	28 (12,3 %)
70–75	5 (1,2 %)	6 (2,8 %)	3 (0,8 %)	4 (1,7 %)	3 (1,3 %)
< 65	410 (95,6 %)	202 (93,5 %)	346 (94,3 %)	217 (94,3 %)	215 (94,7 %)
≥ 65	19 (4,4 %)	14 (6,5 %)	21 (5,7 %)	13 (5,7 %)	12 (5,3 %)
Abstammung, n (%)					
Weiß	370 (86,2 %)	192 (88,9 %)	336 (91,6 %)	205 (89,1 %)	202 (89,0 %)
Schwarz	14 (3,3 %)	4 (1,9 %)	10 (2,7 %)	9 (3,9 %)	9 (4,0 %)
Asiatisch	36 (8,4 %)	17 (7,9 %)	12 (3,3 %)	13 (5,7 %)	12 (5,3 %)
Andere	9 (2,1 %)	3 (1,4 %)	9 (2,5 %)	3 (1,3 %)	4 (1,8 %)

TRUE NORTH	Induktionsphase			Erhaltungsphase	
	Kohorte 1 (randomisiert)		Kohorte 2 (nicht-rand.)	Re-randomisiert	
	Ozanimod N = 429	Placebo N = 216	Ozanimod N = 367	Ozanimod– Ozanimod N = 230	Ozanimod– Placebo N = 227
Ethnie, n (%)					
Hispanisch oder lateinamerikanisch	26 (6,1 %)	8 (3,7 %)	16 (4,4 %)	9 (3,9 %)	13 (5,7 %)
Nicht hispanisch / lateinamerikanisch	403 (93,9 %)	208 (96,3 %)	351 (95,6 %)	221 (96,1 %)	214 (94,3 %)
Gewicht (kg)					
n	429	216	366	229	227
Mittelwert (SD)	74,4 (18,25)	75,0 (16,28)	76,4 (18,59)	74,8 (19,38)	75,4 (17,76)
Min; Max	38; 173	40; 126	38; 156	38; 156	41; 173
BMI (kg/m²)					
n	428	216	366	228	227
Mittelwert (SD)	25,40 (5,492)	25,11 (4,477)	25,88 (5,796)	25,65 (5,803)	25,83 (5,408)
Min; Max	16,3; 51,8	17,0; 38,9	15,3; 49,2	16,3; 49,5	15,3; 51,8
Raucherstatus					
Raucher	26 (6,1 %)	15 (6,9 %)	16 (4,4 %)	13 (5,7 %)	9 (4,0 %)
Ex-Raucher	124 (28,9 %)	62 (28,7 %)	94 (25,6 %)	55 (23,9 %)	61 (26,9 %)
Nichtraucher	279 (65,0 %)	139 (64,4 %)	257 (70,0 %)	162 (70,4 %)	157 (69,2 %)
Geografische Region, n (%)					
Nordamerika	107 (24,9 %)	60 (27,8 %)	80 (21,8 %)	56 (24,3 %)	49 (21,6 %)
Osteuropa ¹	215 (50,1 %)	112 (51,9 %)	200 (54,5 %)	121 (52,6 %)	136 (59,9 %)
Westeuropa ²	62 (14,5 %)	21 (9,7 %)	60 (16,3 %)	31 (13,5 %)	26 (11,5 %)
Asien-Pazifik	36 (8,4 %)	20 (9,3 %)	27 (7,4 %)	20 (8,7 %)	13 (5,7 %)
Südamerika	3 (0,7 %)	0	0	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Südafrika	6 (1,4 %)	3 (1,4 %)	0	1 (0,4 %)	2 (0,9 %)
CU-Vorgeschichte und -Krankheitsschwere					
Alter zum Zeitpunkt des Symptomeintritts (Jahre)					
n	429	216	366	229	227
Mittelwert (SD)	33,7 (13,04)	34,6 (13,52)	33,7 (13,51)	33,4 (13,02)	35,1 (13,48)
Min; Max	10; 70	11; 70	3; 73	8; 64	5; 73
Alter zum Zeitpunkt der CU-Diagnose (Jahre)					
Mittelwert (SD)	34,6 (13,22)	35,3 (13,60)	34,5 (13,43)	34,4 (13,01)	36,0 (13,44)
Min; Max	10; 70	12; 70	3; 73	8; 66	5; 73
Zeit seit Symptomeintritt (Jahre)					
Mittelwert (SD)	7,9 (7,17)	7,6 (7,08)	8,65 (7,759)	9,24 (7,882)	8,21 (7,789)
Min; Max	0,0; 49	0; 40	0,0; 41,2	0,0; 49,1	0,0; 37,6
Zeit seit CU-Diagnose (Jahre)					
Mittelwert (SD)	6,9 (6,61)	6,8 (7,04)	7,91 (7,365)	8,36 (7,336)	7,23 (7,186)
Min; Max	0; 39	0; 39	0,2; 41,2	0,2; 38,6	0,2; 37,6
Ausdehnung der Erkrankung, n (%)					
Linksseitencolitis	268 (62,5 %)	134 (62,0 %)	237 (64,6 %)	152 (66,1 %)	157 (69,2 %)
Ausgedehnte Colitis	161 (37,5 %)	82 (38,0 %)	130 (35,4 %)	78 (33,9 %)	70 (30,8 %)

TRUE NORTH	Induktionsphase			Erhaltungsphase	
	Kohorte 1 (randomisiert)		Kohorte 2 (nicht-rand.)	Re-randomisiert	
	Ozanimod N = 429	Placebo N = 216	Ozanimod N = 367	Ozanimod– Ozanimod N = 230	Ozanimod– Placebo N = 227
3-Komponenten-Mayo-Score (Baseline-Wert)					
Mittelwert (SD)	6,6 (1,21)	6,6 (1,15)	6,8 (1,26)	6,7 (1,31)	6,4 (1,24)
Median	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Min; Max	3; 9	4; 9	4; 9	4; 9	3; 9
4-Komponenten-Mayo-Score (Baseline-Wert)					
Mittelwert (SD)	8,9 (1,47)	8,9 (1,35)	9,1 (1,49)	8,9 (1,57)	8,6 (1,42)
Median	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Min; Max	6; 12	6; 12	6; 12	6; 12	6; 12
4-Komponenten-Mayo-Score (Baseline-Wert, Kategorie), n (%)					
≤ 9	280 (65,3 %)	140 (64,8 %)	205 (55,9 %)	135 (58,7 %)	164 (72,2 %)
> 9	149 (34,7 %)	76 (35,2 %)	162 (44,1 %)	95 (41,3 %)	63 (27,8 %)
Endoskopisches Bild (Baseline-Wert der Mayo-Subskala Endoskopie), n (%)					
2 – mittelschwer	179 (41,7 %)	86 (39,8 %)	138 (37,6 %)	98 (42,6 %)	111 (48,9 %)
3 – schwer	250 (58,3 %)	130 (60,2 %)	229 (62,4 %)	132 (57,4 %)	116 (51,1 %)
Fäkales Calprotectin (mg/kg)					
n	422	214	364	226	225
Mittelwert (SD)	2.508,96 (4.526,182)	3.440,42 (6.351,629)	2.970,56 (5.558,118)	2.284,32 (3.911,768)	2.987,32 (5.832,422)
Median	1.079,48	1.349,79	1.259,85	1.208,98	1.077,59
Min; Max	3,8; 40.525,0	3,8; 44.709,3	5,9; 37.128,7	6,0; 27.598,1	3,8; 37.128,7
C-reaktives Protein (mg/l)					
Mittelwert (SD)	8,0 (13,42)	11,1 (18,09)	9,4 (13,62)	6,8 (10,67)	6,8 (10,15)
Median	4,0	5,0	5,0	3,0	4,0
Min; Max	1; 115	1; 123	1; 111	1; 86	1; 84
CU-Begleitbehandlung					
Begleitbehandlung mit oralen 5-Aminosalizylaten, n (%)					
n	374 (87,2 %)	182 (84,3 %)	315 (85,8 %)	205 (89,1 %)	198 (87,2 %)
Begleitbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden zum Zeitpunkt des Screenings, n (%)					
n	119 (27,7 %)	70 (32,4 %)	124 (33,8 %)	73 (31,7 %)	60 (26,4 %)
CU-Vorthérapien³					
Vorbehandlungsstatus bzgl. oraler 5-Aminosalizylate, n (%)					
n	418 (97,4 %)	210 (97,2 %)	362 (98,6 %)	227 (98,7 %)	221 (97,4 %)
Nicht angesprochen	313 (73,0 %)	162 (75,0 %)	269 (73,3 %)	169 (73,5 %)	165 (72,7 %)
Intolerant	36 (8,4 %)	22 (10,2 %)	29 (7,9 %)	24 (10,4 %)	18 (7,9 %)
Vorbehandlungsstatus bzgl. Kortikosteroiden, n (%)					
n	322 (75,1 %)	162 (75,0 %)	286 (77,9 %)	163 (70,9 %)	168 (74,0 %)
Nicht angesprochen	200 (46,6 %)	96 (44,4 %)	168 (45,8 %)	93 (40,4 %)	97 (42,7 %)
Intolerant	50 (11,7 %)	28 (13,0 %)	28 (7,6 %)	19 (8,3 %)	19 (8,4 %)
Kortikosteroid-abhängig	106 (24,7 %)	56 (25,9 %)	104 (28,3 %)	56 (24,3 %)	46 (20,3 %)

TRUE NORTH	Induktionsphase			Erhaltungsphase	
	Kohorte 1 (randomisiert)		Kohorte 2 (nicht-rand.)	Re-randomisiert	
	Ozanimod N = 429	Placebo N = 216	Ozanimod N = 367	Ozanimod– Ozanimod N = 230	Ozanimod– Placebo N = 227
Vorbehandlungsstatus bzgl. nicht-steroidaler Immunsuppressiva, n (%)					
n	174 (40,6 %)	93 (43,1 %)	166 (45,2 %)	89 (38,7 %)	85 (37,4 %)
Nicht angesprochen	118 (27,5 %)	70 (32,4 %)	121 (33,0 %)	63 (27,4 %)	58 (25,6 %)
Intolerant	58 (13,5 %)	34 (15,7 %)	55 (15,0 %)	33 (14,3 %)	24 (10,6 %)
Vorbehandlungsstatus bzgl. TNF-α-Antagonisten, n (%) ⁴					
n	130 (30,3 %)	65 (30,1 %)	159 (43,3 %)	76 (33,0 %)	65 (28,6 %)
Primäres Therapieversagen	49 (11,4 %)	21 (9,7 %)	60 (16,3 %)	30 (13,0 %)	22 (9,7 %)
Sekundäres Therapieversagen	84 (19,6 %)	42 (19,4 %)	109 (29,7 %)	47 (20,4 %)	46 (20,3 %)
Intolerant	27 (6,3 %)	17 (7,9 %)	26 (7,1 %)	18 (7,8 %)	12 (5,3 %)
Vorbehandlungsstatus bzgl. anderer Biologika außer TNF-α-Antagonisten, n (%)					
n	80 (18,6 %)	44 (20,4 %)	106 (28,9 %)	42 (18,3 %)	33 (14,5 %)
Primäres Therapieversagen	24 (5,6 %)	9 (4,2 %)	25 (6,8 %)	7 (3,0 %)	6 (2,6 %)
Sekundäres Therapieversagen	49 (11,4 %)	33 (15,3 %)	75 (20,4 %)	30 (13,0 %)	21 (9,3 %)
Intolerant	10 (2,3 %)	4 (1,9 %)	12 (3,3 %)	8 (3,5 %)	5 (2,2 %)
Vorbehandlungsstatus bzgl. Tofacitinib, n (%)					
n	3 (0,7 %)	4 (1,9 %)	13 (3,5 %)	4 (1,7 %)	3 (1,3 %)
Nicht angesprochen	2 (0,5 %)	4 (1,9 %)	9 (2,5 %)	3 (1,3 %)	2 (0,9 %)
Intolerant	0	0	1 (0,3 %)	0	1 (0,4 %)
¹⁾ Zur Region Osteuropa zählen folgende Länder: Belarus, Bulgarien, Georgien, Griechenland, Kroatien, Lettland, Polen, Moldawien, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Tschechien, Ukraine, Ungarn. ²⁾ Zur Region Westeuropa zählen folgende Länder: Belgien, Deutschland, Italien, Niederlande, Österreich, Vereinigtes Königreich. ³⁾ Mehrfachnennungen möglich. ⁴⁾ Studienteilnehmer konnten mehr als einer Kategorie zugeordnet werden, sofern sie bereits mit mehr als einem TNF- α -Antagonisten, mit unterschiedlichem Therapieansprechen, behandelt wurden. BMI: Body Mass Index; CU: Colitis ulcerosa; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); TNF: Tumornekrosefaktor					

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.

Studiendesign

Bei der Studie TRUE NORTH handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral verabreichtem Ozanimod zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU. Untersucht wurde die zulassungskonforme Dosierung von 1 mg Ozanimod-HCl einmal täglich. Die Studie wurde im Zeitraum von August 2015 bis März 2020 in 250 Zentren in 29 Ländern in Europa, Nordamerika, Südamerika, Südafrika und der Region Asien-Pazifik durchgeführt.

In die Studie wurden nur erwachsene Patienten eingeschlossen. Gemäß Studienprotokoll (ab Amendment 5.0/Version 6.0 vom 16.11.2018) war auch der Einschluss von bis zu 150 jugendlichen Patienten mit CU im Alter von 12 bis < 18 Jahren in einer separaten Kohorte vorgesehen. Alle Analysen für diese Kohorte sollten getrennt von den Analysen für erwachsene Patienten und rein explorativ erfolgen. Es wurden jedoch keine jugendlichen Studienteilnehmer rekrutiert, und die Zulassung von Ozanimod umfasst ausschließlich erwachsene Patienten.

Das Studiendesign von TRUE NORTH ist schematisch in Abbildung 4-2 dargestellt. Die Gesamtbehandlungsdauer in der Studie betrug 52 Wochen. Im Einklang mit Empfehlungen der EMA und vergleichbar mit bestehenden Studien in der Indikation CU (vgl. [6] und z. B. [56]) bestand die Studie aus zwei separaten Studienphasen (Induktions- und Erhaltungsphase), die primär die Untersuchung der Wirksamkeit von Ozanimod im Hinblick auf die Induktion bzw. die Erhaltung einer klinischen Remission zum Ziel hatten. Induktions- und Erhaltungsphase waren hierbei gemäß Studienprotokoll als separat gepowerte Teilstudien anzusehen, für die unterschiedliche Auswertungspopulationen, Endpunkte und statistische Analysen vorgesehen waren.

Die Induktionsphase umfasste zwei Kohorten, in denen die Studienteilnehmer für eine Dauer von zehn Wochen die Studienmedikation erhielten und anschließend im Hinblick auf das Erreichen eines klinischen Ansprechens oder einer klinischen Remission evaluiert wurden. Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die nur mit konventionellen Therapien vorbehandelt waren, als auch Patienten, die bereits Biologika oder einen JAK-Inhibitor zur Behandlung ihrer CU erhalten hatten. In Kohorte 1 wurden die Studienteilnehmer in einem Verhältnis von 2:1 auf Ozanimod oder Placebo randomisiert und verblindet behandelt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorbehandlungsstatus bezüglich TNF- α -Antagonisten (ja/nein) sowie nach Behandlung mit Kortikosteroiden zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein). Kohorte 1 war gemäß Studienprotokoll als primäre Auswertungspopulation für die Induktionsphase vorgesehen. Um für die Erhaltungsphase eine ausreichende Zahl von Patienten mit einem klinischen Ansprechen nach Induktionsbehandlung mit Ozanimod sicherzustellen, wurde für die Induktionsphase zusätzlich eine weitere, einarmige Kohorte 2 rekrutiert. Die Patienten in

dieser Kohorte 2 wurden ebenfalls für eine Dauer von zehn Wochen unverblindet mit Ozanimod behandelt.

An der 42-wöchigen Erhaltungsphase konnten alle Patienten sowohl aus Kohorte 1 als auch Kohorte 2 teilnehmen, die zum Ende der Induktionsphase (d. h. zu Woche 10) ein klinisches Ansprechen gemäß definierten Kriterien (Ansprechen gemäß Kriterien basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score und/oder gemäß Kriterien basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score; vgl. Definitionen auf S. 61) gezeigt hatten. Für die Teilnehmer der Erhaltungsphase fand eine erneute Randomisierung wie folgt statt: Patienten, die in der Induktionsphase mit Ozanimod behandelt worden waren (in Kohorte 1 oder Kohorte 2), wurden im Verhältnis 1:1 auf Ozanimod oder Placebo re-randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach klinischem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein) sowie nach Behandlung mit Kortikosteroiden zu Woche 10 (ja/nein). Studienteilnehmer hingegen, die in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten, erhielten ohne erneute Randomisierung, aber weiterhin verblindet, auch in der Erhaltungsphase Placebo. Gemäß Studienprotokoll waren als primäre Auswertungspopulation der Erhaltungsphase diejenigen Patienten vorgesehen, die in der Induktionsphase Ozanimod erhalten hatten und folglich für die Erhaltungsphase auf Ozanimod oder Placebo re-randomisiert wurden. Somit war die Erhaltungsphase als randomisierte Entzugsstudie angelegt.

Studienteilnehmer, die kein klinisches Ansprechen während der Induktionsphase erreichten oder während der Erhaltungsphase einen Krankheitsschub erlitten oder die Erhaltungsphase abschlossen, konnten an der offenen Extensionsstudie RPC01-3102 teilnehmen oder beendeten die Studie nach einer 90-tägigen Nachbeobachtungsphase.

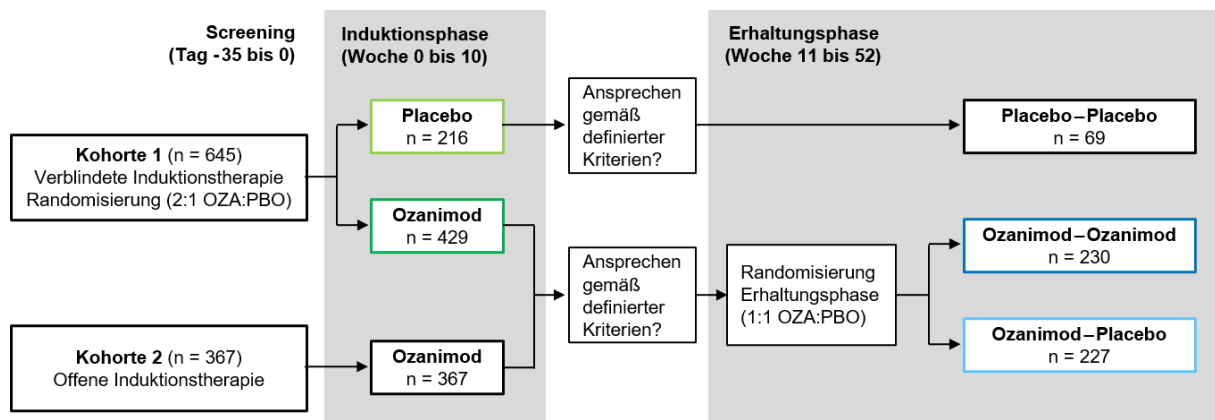


Abbildung 4-2: Design und Auswertungspopulationen der Studie TRUE NORTH

Die für die separaten statistischen Analysen der Induktionsphase (grün) und Erhaltungsphase (blau) vorgesehenen Behandlungsarme sind farbig markiert; diese stellen die jeweilige ITT-Population dar. Studienteilnehmer, die kein klinisches Ansprechen während der Induktionsphase erreichten oder während der Erhaltungsphase einen Krankheitsschub erlitten oder die Erhaltungsphase abschlossen, konnten an der offenen Extensionsstudie RPC01-3102 teilnehmen oder beendeten die Studie nach einer 90-tägigen Nachbeobachtungsphase (zur besseren Übersichtlichkeit nicht dargestellt).

OZA: Ozanimod; PBO: Placebo.

Behandlungsarme und Auswertungspopulationen

Wie im vorangegangenen Abschnitt erläutert, waren gemäß Studienprotokoll separate Auswertungen der Induktions- und der Erhaltungsphase von TRUE NORTH mit unterschiedlichen ITT-Populationen für die primären statistischen Analysen vorgesehen (vgl. Abbildung 4-2). Nähere Angaben zum Patientenfluss finden sich in Abbildung 4-4. Zentrale Patientencharakteristika werden in einem entsprechenden Abschnitt auf S. 98 ff. diskutiert; eine ausführliche Darstellung findet sich zudem in Tabelle 4-14.

Induktionsphase

Insgesamt wurden 1012 Patienten in die Induktionsphase eingeschlossen. Hiervon wurden 645 Patienten in Kohorte 1 eingeschlossen und auf Ozanimod (N = 429) oder Placebo (N = 216) randomisiert. Diese beiden randomisierten Behandlungsarme entsprechen der ITT-Population der Induktionsphase, und stellen die Basis für statistische Analysen der Induktionsphase dar.

In die einarmige, nicht-randomisierte Kohorte 2 wurden 367 Patienten eingeschlossen und offen mit Ozanimod behandelt. Ergebnisse dieses Behandlungsarms werden im vorliegenden Dossier ebenfalls dargestellt, jedoch gemäß Studienprotokoll ohne die Durchführung inferentieller statistischer Analysen.

Da alle Patienten die Studienmedikation entsprechend ihrer Randomisierung (bzw. nicht-randomisierten Behandlungsgruppenzuteilung) erhalten haben, entspricht die ITT-Population der Safety-Population, sodass zur Bewertung von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten identische Auswertungspopulationen herangezogen werden.

Erhaltungsphase

Insgesamt 526 der Patienten, die die Induktionsphase abgeschlossen und ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten, setzten die Studie in der Erhaltungsphase fort. Hiervon hatten 457 Patienten eine Induktionsbehandlung mit Ozanimod erhalten und wurden für die Erhaltungsphase auf Ozanimod (Ozanimod–Ozanimod-Arm, N = 230) oder Placebo (Ozanimod–Placebo-Arm, N = 227) re-randomisiert. Diese beiden randomisierten Behandlungsarme entsprechen der ITT-Population der Erhaltungsphase und stellen die Basis für statistische Analysen der Erhaltungsphase dar.

Patienten, die in der Induktionsphase mit Placebo behandelt worden waren und ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten, wurden in der Erhaltungsphase ohne erneute Randomisierung weiterhin verblindet mit Placebo behandelt (Placebo–Placebo-Arm, N = 69).

Da alle Patienten die Studienmedikation entsprechend ihrer Re-Randomisierung (bzw. nicht-randomisierten Behandlungsgruppenzuteilung) erhalten haben, entspricht die ITT-Population der Safety-Population, sodass zur Bewertung von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten identische Auswertungspopulationen herangezogen werden.

Beobachtungsdauer

Wie im obigen Abschnitt zum Studiendesign beschrieben, betrug die Gesamtbehandlungsdauer in der Studie TRUE NORTH 52 Wochen, aufgeteilt auf eine 10-wöchige Induktionsphase und eine sich anschließende 42-wöchige Erhaltungsphase.

Die Erhebung aller zentralen Wirksamkeitsendpunkte fand hauptsächlich zu zwei Zeitpunkten statt – zum Ende der Induktionsphase zu Woche 10 und zum Ende der Erhaltungsphase zu Woche 52.

Intervention***Prüfmedikation***

Patienten, die einem Ozanimod-Behandlungsarm zugeteilt wurden, wurden mit der zulassungskonformen Dosierung von 1 mg Ozanimod-HCl 1 × täglich, oral verabreicht in Form einer Hartkapsel, behandelt. Einem Placebo-Arm zugeteilte Patienten erhielten nach dem gleichen Schema 1 × täglich eine Placebo-Hartkapsel, die in ihrer Erscheinung identisch mit der Ozanimod-Kapsel war. Im Einklang mit den Vorgaben der Fachinformation fand in den ersten sieben Tagen der Einnahme eine Aufdosierung der Studienmedikation statt [38]. An den Tagen 1–4 wurde 1 × täglich eine Kapsel mit 0,25 mg Ozanimod-HCl bzw. eine entsprechende Placebo-Kapsel eingenommen. An den Tagen 5–7 wurden 1 × täglich zwei Kapseln mit 0,25 mg Ozanimod-HCl (entsprechend einer Dosis von 0,5 mg Ozanimod-HCl) bzw. zwei entsprechende Placebo-Kapseln eingenommen. Ab Tag 8 erfolgte die Einnahme der finalen Dosis wie oben angegeben.

Begleitmedikation

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie TRUE NORTH war für alle Patienten zum Zeitpunkt des Screenings eine Behandlung mit oral verabreichten 5-ASA und/oder Kortikosteroiden sowie eine Fortführung dieser Behandlung in stabiler Dosierung vorgeschrieben. Eine Begleitbehandlung mit anderen zur Behandlung der CU zugelassenen Arzneimitteln war hingegen nicht zulässig. Während die Dosierung von 5-ASA über den gesamten Behandlungszeitraum, d. h. bis Woche 52, nicht verändert werden sollte, war für Kortikosteroide ein Ausschleichen ab Beginn der Erhaltungsphase, d. h. ab Woche 10, vorgesehen. Das Ausschleichen von Kortikosteroiden erfolgte nach dem folgenden festgelegten Schema, das auch im Einklang mit Empfehlungen der EMA steht [6]: Im Falle einer Ausgangsdosis von > 10 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) sollte die Dosis um 5 mg pro Woche verringert werden, bis eine tägliche Dosis von 10 mg erreicht war. Bei einer Ausgangsdosis von ≤ 10 mg/Tag oder nach Erreichen einer entsprechenden Dosis sollte die Dosis um 2,5 mg pro Woche bis zum vollständigen Absetzen verringert werden. Im Falle der Behandlung mit Budesonid Multi-Matrix (MMX) ≥ 9 mg/Tag sollte die effektive Dosis zunächst verringert werden, indem für zwei Wochen nur noch jeden zweiten Tag die Einnahme von 9 mg erfolgte. Anschließend konnte das Präparat abgesetzt werden. Bei Patienten, die auf das Ausschleichen der Kortikosteroide mit einer erneuten Zunahme der Krankheitsaktivität reagierten, war eine Rückkehr der vorherigen Kortikosteroid-Dosis bis zum Ausgangswert möglich; ein erneuter Ausschleichversuch sollte in diesem Fall jedoch innerhalb von zwei Wochen begonnen werden.

Patientencharakteristika***Zentrale Ein- und Ausschlusskriterien***

Alle Ein- und Ausschlusskriterien von TRUE NORTH sind in Tabelle 4-105 (Anhang) aufgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten in einem Alter von 18 bis 75 Jahren eingeschlossen, die unter mittelschwerer bis schwerer aktiver CU litten. Die Krankheitsschwere musste anhand eines 4-Komponenten-Mayo-Scores ≥ 6 , mit einem Wert der Subskala Endoskopie ≥ 2 , einem Wert der Subskala Rektalblutungen ≥ 1 und einem Wert der Subskala Stuhlfrequenz ≥ 1 nachgewiesen werden. Die Diagnose musste zudem durch Biopsie-Befunde bestätigt sein.

Des Weiteren war, wie im vorigen Abschnitt detailliert beschrieben, eine Behandlung mit oral verabreichten 5-ASA und/oder Kortikosteroiden zum Zeitpunkt des Screenings, sowie eine Fortführung dieser Behandlung, erforderlich. Eine Begleitbehandlung mit anderen zur Behandlung der CU zugelassenen Arzneimitteln (z. B. Immunsuppressiva, Biologika, JAK-Inhibitoren) war hingegen nicht erlaubt. Der Begriff „Immunsuppressiva“ bezieht sich hier und im Weiteren auf Immunsuppressiva, die nicht der Klasse der Kortikosteroide angehören und insbesondere Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP) und Methotrexat (MTX) umfassen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings die Immunsuppressiva AZA, 6-MP oder MTX erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie diese Immunsuppressiva vor der Randomisierung absetzten.

Eine Vorbehandlung mit zur Therapie der CU zugelassenen Arzneimitteln war ausdrücklich erlaubt. So war insbesondere der Einschluss von mit Biologika vorbehandelten Patienten, neben dem Einschluss Biologika-naiver Patienten, vorgesehen. Hierbei war der Anteil von mit TNF- α -Antagonisten vorbehandelten Patienten in der randomisierten Kohorte 1 auf ca. 30 % beschränkt.

Repräsentativität der Studienpopulation für das Anwendungsgebiet und Teilpopulationen CU1 und CU2

Wie in Abschnitt 4.2.5.2.1 beschrieben, umfasst das Anwendungsgebiet von Ozanimod (aufgeteilt auf die Teilpopulationen CU1 und CU2) nur Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (CU1) und, im Falle von CU2, auf ein Biologikum oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Dies spiegelt sich auch in den Einschlusskriterien der Studie TRUE NORTH wider, nach welchen nahezu alle rekrutierten Patienten dieser Population entsprechen. Der Vorbehandlungsstatus der Patienten einschließlich Angaben zum Therapieansprechen wurde im eCRF dokumentiert. Als Voraussetzung zur Annahme eines fehlenden oder unzureichenden Therapieansprechens lag den Angaben im eCRF hierbei zugrunde, dass Anzeichen und Symptome einer aktiven Erkrankung trotz einer Behandlung gemäß folgenden Kriterien persistierten:

- 5-ASA: ≥ 8 Wochen Therapie mit oral verabreichten 5-ASA mit einer Dosis $\geq 2,4$ mg/Tag

- Kortikosteroide: ≥ 2 Wochen Therapie mit oral verabreichtem Prednison (oder Äquivalent) mit einer Dosis ≥ 30 mg/Tag oder Budesonid MMX mit einer Dosis von ≥ 9 mg/Tag, oder 1 Woche Therapie mit intravenös verabreichten Kortikosteroiden
- Immunsuppressiva (AZA, 6-MP, MTX): ≥ 8 Wochen Therapie mit oral verabreichtem AZA mit einer Dosis $\geq 1,5$ mg/kg oder 6-MP mit einer Dosis $\geq 0,75$ mg/kg oder MTX mit einer Dosis $\geq 12,5$ mg/Woche
- Biologika:
 - Primäres Nichtansprechen: Anzeichen und Symptome einer anhaltenden aktiven Erkrankung trotz eines mindestens vierwöchigen Induktionstherapie-Versuchs, durchgeführt gemäß der Zulassung im jeweiligen Land
 - Sekundäres Nichtansprechen: Wiederauftreten von Symptomen während der Erhaltungstherapie nach vorherigem klinischem Ansprechen.

Als Intoleranz wurde gewertet, wenn die angegebenen Dosierungen/Dosisstufen oder Behandlungsdauern aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen und/oder Abnormalitäten von Laborwerten nicht erreicht werden konnten. Im Falle von mit Kortikosteroiden vorbehandelten Patienten war als weitere mit einem Therapieversagen gleichgestellte Kategorie die Angabe einer Kortikosteroid-Abhängigkeit möglich. Diese lag vor, wenn die Aufrechterhaltung einer Remission ohne dauerhafte Kortikosteroid-Behandlung nicht möglich war.

Detaillierte Angaben zu den vorangegangenen CU-Therapien der in TRUE NORTH eingeschlossenen Patienten einschließlich Angaben zum jeweiligen Therapieansprechen finden sich in den folgenden Abschnitten zu Patientencharakteristika sowie in Tabelle 4-14. Hierbei umfasst die Studienpopulation sowohl Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, jedoch noch nicht auf ein Biologikum bzw. einen JAK-Inhibitor versagt hatten (CU1), als auch Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf Biologika bzw. einen JAK-Inhibitor (CU2).

Folglich entspricht die Studienpopulation von TRUE NORTH dem Anwendungsgebiet von Ozanimod und erlaubt eine Bewertung beider relevanter Teilpopulationen CU1 und CU2.

Wie zuvor bereits beschrieben (siehe S. 87), ist die Darstellung der Placebo-kontrollierten Ergebnisse von TRUE NORTH im vorliegenden Dossier als ergänzend anzusehen. Daher erfolgt die Darstellung auf Basis der ITT-Gesamtpopulation gemäß Studienbericht; eine Aufteilung der Population auf die Teilpopulationen CU1 und CU2 wird nicht vorgenommen.

Zentrale Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs von TRUE NORTH werden in den folgenden Abschnitten diskutiert, separat für die ITT-Populationen der Induktions- und Erhaltungsphase der Studie. Die Diskussion der Patientencharakteristika beschränkt sich hierbei jeweils auf die beiden randomisierten Behandlungsarme, die für statistische Analysen vorgesehen waren. Eine ausführliche Auflistung der Patientencharakteristika unter Einbeziehung auch der nicht-randomisierten Kohorte 2 der Induktionsphase findet sich in Tabelle 4-14.

Patientencharakteristika – Induktionsphase*Vorbemerkung*

In den folgenden Beschreibungen der Patientencharakteristika der ITT-Population der Induktionsphase bezeichnet der erste angegebene Wert jeweils die Patienten des Ozanimod-Arms (der Kohorte 1) und der zweite Wert die Patienten des Placebo-Arms. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.

Demografische Baseline-Werte (Induktionsphase)

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung waren die Patienten der ITT-Population der Induktionsphase im Mittel [SD] 41,4 [13,54] bzw. 41,9 [13,64] Jahre alt. Mit 57,1 % bzw. 66,2 % war der Anteil männlicher Patienten geringfügig höher als der Anteil weiblicher Patienten mit 42,9 % und 33,8 %. Die Patienten in den Studien waren von ihrer Abstammung her überwiegend weiß (86,2 % / 88,9 %). Asiatisch (8,4 % / 7,9 %), schwarz (3,3 % / 1,9 %) oder anderer Abstammung (2,1 % / 1,4 %) waren nur wenige Patienten. Der überwiegende Teil der Patienten war nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (93,9 % / 96,3 %).

Im Mittel [SD] waren die Patienten charakterisiert durch ein Körpergewicht von 74,4 kg [18,25 kg] bzw. 75,0 kg [16,28 kg] und einen BMI von 25,40 [5,492] kg/m² bzw. 25,11 [4,477] kg/m². Nichtraucher waren 65,0 % bzw. 64,4 %, ehemalige Raucher 28,9 % bzw. 28,7 % und Raucher 6,1 % bzw. 6,9 % der Patienten.

Mit 50,1 % bzw. 51,9 % wurde ein großer Teil der Patienten in osteuropäischen Ländern behandelt, gefolgt von Patienten in Nordamerika (24,9 % / 27,8 %), in Westeuropa (14,5 % / 9,7 %), in der Region Asien-Pazifik (8,4 % / 9,3 %), in Südafrika (1,4 % / 1,4 %) und in Südamerika (0,7 % / 0 %).

CU-Vorgeschichte und -Krankheitsschwere (Induktionsphase)

Die Patienten waren im Mittel [SD] 33,7 [13,04] bzw. 34,6 [13,52] Jahre alt, als die ersten Krankheitssymptome der CU auftraten; die CU-Diagnose wurde im Mittel [SD] in einem Alter von 34,6 [13,22] bzw. 35,3 [13,60] Jahren gestellt. Seit Auftreten der ersten CU-Symptome waren zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung im Mittel [SD] 7,9 [7,17] bzw. 7,6 [7,08] Jahre vergangen; seit Diagnosestellung 6,9 [6,61] bzw. 6,8 [7,04] Jahre.

Bei 62,5 % bzw. 62,0 % der Patienten war die CU auf die linke Seite des Kolons beschränkt (Linksseitencolitis), bei den übrigen Patienten lag eine ausgedehnte Colitis vor. Im Mittel [SD] wiesen die Patienten einen 3-Komponenten-Mayo-Score von 6,6 [1,21] bzw. 6,6 [1,15] und einen 4-Komponenten-Mayo-Score von 8,9 [1,47] bzw. 8,9 [1,35] auf. Einen 4-Komponenten-Mayo-Score > 9 wiesen 34,7 % bzw. 35,2 % der Patienten auf. In der endoskopischen Untersuchung zur Baseline lag bei 58,3 % bzw. 60,2 % der Patienten der Höchstwert der Mayo-Subskala Endoskopie von 3 Punkten vor.

Im Mittel [SD] wiesen die Patienten einen Wert des fäkalen Calprotectins von 2.508,96 [4.526,182] mg/kg bzw. 3.440,42 [6.351,629] mg/kg auf und einen Wert des CRP von 8,0 [13,42] mg/l bzw. 11,1 (18,09) mg/l.

CU-Begleitbehandlung (Induktionsphase)

Eine Behandlung mit oral verabreichten 5-ASA zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 87,2 % bzw. 84,3 % der Patienten; eine Behandlung mit Kortikosteroiden zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 27,7 % bzw. 32,4 % der Patienten.

CU-Vortherapien (Induktionsphase)

Nahezu alle Patienten (97,4 % / 97,2 %) hatten vor Studieneinschluss eine Vortherapie mit oral verabreichten 5-ASA erhalten. Ein unzureichendes/fehlendes Ansprechen auf 5-ASA war für 73,0 % bzw. 75,0 % der Patienten explizit dokumentiert, eine Intoleranz für 8,4 % bzw. 10,2 % der Patienten.

Eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden lag bei 75,1 % bzw. 75,0 % der Patienten vor. Ein unzureichendes/fehlendes Ansprechen auf Kortikosteroide war für 46,6 % bzw. 44,4 % der Patienten dokumentiert, eine Intoleranz für 11,7 % bzw. 13,0 % der Patienten und eine Kortikosteroid-Abhängigkeit für 24,7 % bzw. 25,9 % der Patienten.

Mit den Immunsuppressiva AZA, 6-MP oder MTX waren 40,6 % bzw. 43,1 % der Patienten vorbehandelt. Ein unzureichendes/fehlendes Ansprechen auf diese Immunsuppressiva war für 27,5 % bzw. 32,4 % der Patienten dokumentiert, eine Intoleranz für 13,5 % bzw. 15,7 % der Patienten.

Eine Vorbehandlung mit TNF- α -Antagonisten zur Behandlung der CU hatten 30,3 % bzw. 30,1 % erhalten. Ein primäres Therapieversagen auf TNF- α -Antagonisten war für 11,4 % bzw. 9,7 %, dokumentiert; ein sekundäres Therapieversagen für 19,6 % bzw. 19,4 % und eine Intoleranz für 6,3 % bzw. 7,9 %. Hierbei ist zu beachten, dass Patienten mehr als einer Kategorie zugeordnet werden konnten, sofern sie bereits mit mehr als einem TNF- α -Antagonisten, mit unterschiedlichem Therapieansprechen, behandelt worden waren.

Vorbehandelt mit anderen Biologika zur Behandlung der CU (außer TNF- α -Antagonisten) waren 18,6 % bzw. 20,4 % der Patienten. Der größte Teil dieser Patienten war mit Vedolizumab vorbehandelt, nur einzelne Patienten mit Ustekinumab (0,2 % bzw. 0,9 %). Ein primäres Therapieversagen auf Biologika (außer TNF- α -Antagonisten) war für 5,6 % bzw. 4,2 % der Patienten dokumentiert, ein sekundäres Therapieversagen für 11,4 % bzw. 15,3 % und eine Intoleranz für 2,3 % bzw. 1,9 % der Patienten.

Eine Vorbehandlung mit Tofacitinib hatten mit 0,7 % bzw. 1,9 % nur sehr wenige Patienten erhalten. Ein unzureichendes/fehlendes Ansprechen auf Tofacitinib war für 0,5 % bzw. 1,9 % der Patienten dokumentiert, eine Intoleranz für keinen Patienten.

Patientencharakteristika – Erhaltungsphase*Vorbemerkung*

In den folgenden Beschreibungen der Patientencharakteristika der ITT-Population der Erhaltungsphase bezeichnet der erste angegebene Wert jeweils die Patienten des Ozanimod–Ozanimod-Arms, der zweite Wert die Patienten des Ozanimod–Placebo-Arms. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Sofern nicht

anders angegeben, beziehen sich die angegebenen Baseline-Werte auf die Baseline-Erhebung vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und nicht auf Werte zu Beginn der Erhaltungsphase.

Demografische Baseline-Werte (Erhaltungsphase)

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung waren die Patienten der ITT-Population der Erhaltungsphase im Mittel [SD] 42,4 [13,53] bzw. 43,0 [13,71] Jahre alt. Mit 50,9 % bzw. 53,7 % war der Anteil männlicher Patienten geringfügig höher als der Anteil weiblicher Patienten mit 49,1 % und 46,3 %. Die Patienten in den Studien waren von ihrer Abstammung her überwiegend weiß (89,1 % / 89,0 %). Asiatisch (5,7 % / 5,3 %), schwarz (3,9 % / 4,0 %) oder anderer Abstammung waren nur wenige Patienten. Der überwiegende Teil der Patienten war nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (96,1 % / 94,3 %).

Im Mittel [SD] waren die Patienten charakterisiert durch ein Körpergewicht von 74,8 kg [19,38 kg] bzw. 75,4 kg [17,76 kg] und einen BMI von 25,65 [5,803] kg/m² bzw. 25,83 [5,408] kg/m². Nichtraucher waren 70,4 % bzw. 69,2 %, ehemalige Raucher 23,9 % bzw. 26,9 % und Raucher 5,7 % bzw. 4,0 % der Patienten.

Mit 52,6 % bzw. 59,9 % wurde ein großer Teil der Patienten in osteuropäischen Ländern behandelt, gefolgt von Patienten in Nordamerika (24,3 % / 21,6 %), in Westeuropa (13,5 % / 11,5 %), in der Region Asien-Pazifik (8,7 % / 5,7 %), in Südafrika (0,4 % / 0,9 %) und in Südamerika (0,4 % / 0,4 %).

CU-Vorgeschichte und -Krankheitsschwere (Erhaltungsphase)

Die Patienten waren im Mittel [SD] 33,4 [13,02] bzw. 35,1 [13,48] Jahre alt, als die ersten Krankheitssymptome der CU auftraten; die CU-Diagnose wurde im Mittel [SD] in einem Alter von 34,4 [13,01] bzw. 36,0 [13,44] Jahren gestellt. Seit Auftreten der ersten CU-Symptome waren zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung im Mittel [SD] 9,24 [7,882] bzw. 8,21 [7,789] Jahre vergangen; seit Diagnosestellung 8,36 [7,336] bzw. 7,23 [7,186] Jahre.

Bei 66,1 % bzw. 69,2 % der Patienten war die CU auf die linke Seite des Kolons beschränkt (Linksseitencolitis), bei den übrigen Patienten lag eine ausgedehnte Colitis vor. Im Mittel [SD] wiesen die Patienten einen 3-Komponenten-Mayo-Score von 6,7 [1,31] bzw. 6,4 [1,24] und einen 4-Komponenten-Mayo-Score von 8,9 [1,57] bzw. 8,6 [1,42] auf. Einen 4-Komponenten-Mayo-Score > 9, wiesen 41,3 % bzw. 27,8 % der Patienten auf. In der endoskopischen Untersuchung zur Baseline lag bei 57,4 % bzw. 51,1 % der Patienten der Höchstwert der Mayo-Subskala Endoskopie von 3 Punkten vor.

Im Mittel [SD] wiesen die Patienten einen Wert des fäkalen Calprotectins von 2.284,32 [3.911,768] mg/kg bzw. 2.987,32 [5.832,422] mg/kg auf und einen Wert des CRP von 6,8 [10,67] mg/l bzw. 6,8 (10,15) mg/l.

CU-Begleitbehandlung (Erhaltungsphase)

Eine Behandlung mit oral verabreichten 5-ASA zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 89,1 % bzw. 87,2 % der Patienten; eine Behandlung mit Kortikosteroiden zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 31,7 % bzw. 26,4 % der Patienten.

CU-Vortherapien (Erhaltungsphase)

Nahezu alle Patienten (98,7 % / 97,4 %) hatten vor Studieneinschluss eine Vortherapie mit oral verabreichten 5-ASA erhalten. Ein unzureichendes/fehlendes Ansprechen auf 5-ASA war für 73,5 % bzw. 72,7 % der Patienten explizit dokumentiert, eine Intoleranz für 10,4 % bzw. 7,9 % der Patienten.

Eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden lag bei 70,9 % bzw. 74,0 % der Patienten vor. Ein unzureichendes/fehlendes Ansprechen auf Kortikosteroide war für 40,4 % bzw. 42,7 % der Patienten dokumentiert, eine Intoleranz für 8,3 % bzw. 8,4 % der Patienten und eine Kortikosteroid-Abhängigkeit für 24,3 % bzw. 20,3 % der Patienten.

Mit Immunsuppressiva (AZA, 6-MP, MTX) waren 38,7 % bzw. 37,4 % der Patienten vorbehandelt. Ein unzureichendes/fehlendes Ansprechen auf Immunsuppressiva war für 27,4 % bzw. 25,6 % der Patienten dokumentiert, eine Intoleranz für 14,3 % bzw. 10,6 % der Patienten.

Eine Vorbehandlung mit TNF- α -Antagonisten zur Behandlung der CU hatten 33,0 % bzw. 28,6 % erhalten. Ein primäres Therapieversagen auf TNF- α -Antagonisten war für 13,0 % bzw. 9,7 %, dokumentiert; ein sekundäres Therapieversagen für 20,4 % bzw. 20,3 % und eine Intoleranz für 7,8 % bzw. 5,3 %. Hierbei ist zu beachten, dass Patienten mehr als einer Kategorie zugeordnet werden konnten, sofern sie bereits mit mehr als einem TNF- α -Antagonisten, mit unterschiedlichem Therapieansprechen, behandelt worden waren.

Vorbehandelt mit anderen Biologika zur Behandlung der CU (außer TNF- α -Antagonisten) waren 18,3 % bzw. 14,5 % der Patienten. Der größte Teil dieser Patienten war mit Vedolizumab vorbehandelt, nur einzelne Patienten mit Ustekinumab (1,7 % bzw. 0 %). Ein primäres Therapieversagen auf Biologika (außer TNF- α -Antagonisten) war für 3,0 % bzw. 2,6 % der Patienten dokumentiert, ein sekundäres Therapieversagen für 13,0 % bzw. 9,3 % und eine Intoleranz für 3,5 % bzw. 2,2 % der Patienten.

Eine Vorbehandlung mit Tofacitinib hatten mit 1,7 % bzw. 1,3 % nur sehr wenige Patienten erhalten. Ein unzureichendes/fehlendes Ansprechen auf Tofacitinib war für 1,3 % bzw. 0,9 % der Patienten dokumentiert, eine Intoleranz für 0 % bzw. 0,4 % der Patienten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TRUE NORTH lassen sich aufgrund der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien, der zentralen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs sowie der zulassungskonformen Anwendung von Ozanimod auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Studienpopulation von TRUE NORTH bildet die in Deutschland zu erwartende Patientenpopulation von Ozanimod gut ab. So wurden in TRUE NORTH vorwiegend junge Patienten (Durchschnittsalter ca. 42 Jahre; Mindestalter 18 Jahre) kaukasischer Abstammung (Anteil ca. 89 %), überwiegend aus Europa (ca. 66 %) und Nordamerika (ca. 24 %), eingeschlossen. Das Geschlechterverhältnis war annähernd ausgeglichen, mit einem nur leicht höheren Anteil an Männern (ca. 59 %). Gemäß Einschlusskriterien litten alle Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unter mittelschwerer bis schwerer aktiver CU. Dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ozanimod entsprechend umfasste die Studienpopulation einerseits Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (entsprechend Teilpopulation CU1) und andererseits Patienten, die zusätzlich auf ein Biologikum oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben (entsprechend Teilpopulation CU2). Den Teilpopulationen CU1 bzw. CU2 waren in TRUE NORTH ca. 60 % bzw. ca. 40 % der eingeschlossenen Patienten zuzuordnen. Die Behandlung mit Ozanimod erfolgte zulassungskonform, sowohl hinsichtlich der Dosierung als auch des Anwendungsschemas. Auch die in der Studie erlaubte Begleitmedikation (5-ASA, Kortikosteroide) entspricht den Vorgaben der Fachinformation und somit der im deutschen Versorgungskontext für Ozanimod zu erwartenden Behandlungspraxis.

Ein Vergleich der Studienpopulation mit den prävalenten CU-Patienten aus der in Modul 3 beschriebenen aktuellen Kassendatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH (GFL) auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) zeigt eine weitestgehende Übereinstimmung zentraler Charakteristika, wobei die Studienteilnehmer in TRUE NORTH vergleichsweise etwas jünger waren und etwas mehr Männer an der Studie teilnahmen.

Auch im Hinblick auf die Vortherapien der Patienten ist insgesamt eine gute Vergleichbarkeit mit dem aktuellen Versorgungsalltag in Deutschland gegeben. Wie beschrieben, waren in TRUE NORTH gemäß Einschlusskriterien und entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ozanimod alle Patienten therapieerfahren mit einer konventionellen CU-Therapie. Dies spiegelt auch die Versorgungsrealität für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU wider, da davon ausgegangen werden kann, dass diese behandlungsbedürftig sind und die Patienten in der klinischen Praxis, im Einklang mit Leitlinienempfehlungen, in der Regel zunächst eine Behandlung mit konventionellen Therapieoptionen (5-ASA, Kortikosteroide, Immunsuppressiva) erhalten. Innerhalb der Immunsuppressiva ist in Deutschland nur der Wirkstoff AZA zur Behandlung der CU zugelassen. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt neben AZA auch den aktiven Metaboliten 6-MP als gleichberechtigte Behandlungsoption und fasst AZA und 6-MP unter dem Begriff Thiopurine zusammen [5]. Auch in der Studie TRUE NORTH wurden Patienten (ca. 8 % bzw. ca. 3 %) eingeschlossen, die mit den in Deutschland nicht zur Behandlung der CU zugelassenen Immunsuppressiva 6-MP bzw. MTX vorbehandelt waren. Ein off-label-Einsatz von 6-MP, z. B. für Patienten mit Nebenwirkungen unter einer AZA-Therapie, ist in der Praxis nicht unüblich. So hat auch der G-BA im Oktober 2021 einen Beschluss zur Aufnahme von „6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ in die

Anlage VI (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie gefasst [92]. Eine generelle Empfehlung für einen Einsatz von MTX, das in anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder der Psoriasis-Arthritis eingesetzt wird, spricht die deutsche CU-S3-Leitlinie hingegen nicht aus. Dennoch kommt MTX in der Behandlungsrealität der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eine gewisse Rolle als Reservemedikament für Patienten mit einer AZA-Unverträglichkeit zu (siehe z. B. [93]). Zudem ist möglich, dass bei den in TRUE NORTH eingeschlossenen MTX-erfahrenen Patienten MTX zur Therapie extraintestinaler Manifestationen der CU (vgl. Modul 3) angewendet wurde. Aus diesen Gründen ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Der Anteil an mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor vorbehandelten Patienten in der Studienpopulation von TRUE NORTH entspricht gut dem in der Versorgungsrealität für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU zu erwartenden Anteil, wie verschiedene Kassendatenanalysen nahelegen (vgl. Modul 3). Unter diesen mit mindestens einem Biologikum oder JAK-Inhibitor vorbehandelten Patienten hatten die meisten Patienten zuvor einen TNF- α -Antagonisten (insbesondere Infliximab und Adalimumab, weniger häufig Golimumab) oder Vedolizumab erhalten. Diese Trends stimmen gut überein mit den Verordnungsanteilen von Biologika zur Behandlung der CU in Deutschland, die in einem aktuellen Versorgungsatlasbericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) für das Jahr 2018 ausgewertet wurden [94]. Mit Ustekinumab und Tofacitinib waren in TRUE NORTH nur wenige Patienten vorbehandelt. Da diese Wirkstoffe im deutschen Markt erst seit relativ kurzer Zeit zur Behandlung der CU zur Verfügung stehen (Zulassung in der EU im Jahr 2019 bzw. 2018), ist auch im Versorgungsalltag noch von einem vergleichsweise geringen Verordnungsanteil dieser Wirkstoffe auszugehen. Für das Jahr 2019 spiegelt sich dies auch in den in der Kassendatenanalyse der GFL (vgl. Modul 3) beobachteten Verordnungsanteilen der verschiedenen Therapieoptionen wider.

Zusammenfassend ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-15: 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			
TRUE NORTH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei TRUE NORTH um eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt und sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie TRUE NORTH ist somit als niedrig anzusehen.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt-kategorie	Endpunkt inkl. jeweiliger Hauptanalyse(n)	TRUE NORTH
Mortalität	Mortalität Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	ja
Morbidität	Klinische Remission Anteil Patienten mit klinischer Remission Anteil Patienten mit anhaltender klinischer Remission Anteil Patienten mit dauerhafter klinischer Remission	ja
	Kortikosteroid-freie Remission Anteil Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission	ja
	Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen	ja

	Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert Zeit bis zum Krankheitsrückfall	
	Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz vom Baseline-Wert Anteil Patienten mit symptomatischer Remission	ja
	Abheilen der Mukosa Anteil Patienten mit Mukosaler Heilung Anteil Patienten mit endoskopischer Verbesserung Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert	ja
	Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS Veränderung der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert	ja
Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Veränderung vom Baseline-Wert der Dimensions- und Summenscores und des Items zum globalen Gesundheitszustand Anteil Patienten mit Verbesserung von ≥ 5 Punkten in den Summenscores	ja
Neben- wirkungen	Unerwünschte Ereignisse Anteil Patienten mit mindestens einem UE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT)	ja
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Anteil Patienten mit mindestens einem SUE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT)	ja
	Schwere unerwünschte Ereignisse Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT)	ja
	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE (einschließlich Aufteilung nach SOC und PT)	ja
	Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse Anteil Patienten mit mindestens einem UE von spezifischem Interesse ¹	ja
¹⁾ Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse sind: Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, Makulaödeme, Malignome, schwerwiegende oder opportunistische Infektionen, pulmonale Funktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen CU: Colitis ulcerosa; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensions - visuelle Analogskala; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SF-36: <i>Short Form (36) Health Survey</i> ; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter 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]).

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 Endpunkt 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 4-17: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Mortalität werden die folgenden Hauptanalysen dargestellt: <i>Induktionsphase:</i> - Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dosis in der Erhaltungsphase <i>Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Zeitpunkt der Safety-Follow-up-Visite (90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis) Die Darstellung der Analysen erfolgt rein deskriptiv. Da insgesamt nur ein Todesfall im Studienverlauf von TRUE NORTH aufgetreten ist, ist eine Berechnung von Effektschätzern für Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht sinnvoll. Erhebung des Endpunkts Hauptanalyse Als Ereignis berücksichtigt werden sämtliche Todesfälle im bezeichneten Zeitraum. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen Safety-Population durchgeführt. Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen.
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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Induktionsphase

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	0	0	1 (0,3 %)
ITT: Intention-to-treat; UE: Unerwünschtes Ereignis			

In der Induktionsphase von TRUE NORTH kam es zu einem Todesfall im nicht randomisierten unverblindeten Ozanimod-Arm der Kohorte 2. Todesursache war ein akutes Lungenversagen in Folge einer viralen Pneumonie. Der Todesfall trat während eines regionalen Influenza-Ausbruchs auf und wurde von Prüfarzt und Sponsor als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend eingeschätzt.

Eine Berechnung von Effektschätzern zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds war nicht vorgesehen und ist aufgrund der niedrigen Ereigniszahlen nicht sinnhaft.

Erhaltungsphase

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-/Safety-Population	
	Ozanimod–Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod–Placebo N = 227 n (%)
Auswertung		
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	0	0
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis		

In der Erhaltungsphase von TRUE NORTH, einschließlich des 90-tägigen Safety-Follow-up-Zeitraums, trat in keinem der Behandlungsarme ein Todesfall auf.

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt 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 von Klinische Remission

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Klinische Remission werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit klinischer Remission zu Woche 10 bzw. zu Woche 52 gemäß Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score (siehe unten) <i>Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit anhaltender klinischer Remission, d. h. Anteil Patienten mit klinischer Remission zu Woche 10 <u>und</u> Woche 52, bezogen nur auf das Subset der Patienten, die sich zu Woche 10 bereits in Remission befanden. Zugrunde liegt hierbei die auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierende Definition der klinischen Remission (siehe unten). - Anteil Patienten mit dauerhafter klinischer Remission, d. h. Anteil Patienten mit klinischer Remission zu Woche 10 <u>und</u> Woche 52, bezogen auf die gesamte ITT-Population der Erhaltungsphase. Zugrunde liegt hierbei die auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierende Definition der klinischen Remission (siehe unten). Zudem wird folgende <u>Sensitivitäts-/Zusatzanalyse</u> dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit klinischer Remission zu Woche 10 bzw. zu Woche 52 gemäß Definition basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score (siehe unten) Für die beiden genannten <u>Definitionen</u> der klinischen Remission mussten jeweils alle der folgenden Bedingungen gleichzeitig erfüllt sein: - Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score: - Mayo-Subskala Rektalblutungen = 0 - Mayo-Subskala Stuhlfrequenz ≤ 1 und Abnahme vom Baseline-Wert um ≥ 1 - Mayo-Subskala Endoskopie ≤ 1 Die Angabe „Baseline-Wert“ bezieht sich hierbei auch für die Erhaltungsphase auf die Baseline-Erhebung vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in der Induktionsphase und nicht auf den Wert zu Beginn der Erhaltungsphase. - Definition basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score: 4-Komponenten-Mayo-Score ≤ 2 - Wert jeder Subskala ≤ 1 Erhebung des Endpunkts Hauptanalysen Die Erhebung der klinischen Remission fand auf Basis des Mayo-Scores als etabliertem klinischen Aktivitätsindex statt. Eine detaillierte Beschreibung der vier Subskalen des Mayo-Scores und der verschiedenen Kombinationen der Subskalen zu Varianten des Mayo-Scores (4-Komponenten-Mayo-Score, 3-Komponenten-Mayo-Score, partieller Mayo-Score) findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3 (S. 55). Die Mayo-Subskalen Stuhlfrequenz und Rektalblutungen wurden von den Patienten selbst im Rahmen eines Patiententagebuchs vor jeder Visite erfasst. Zur Kalkulation der Werte der Subskalen Stuhlfrequenz und Rektalblutungen wurde ein Scoring-Algorithmus verwendet, der den Mittelwert (gerundet auf die nächste ganze Zahl) aus drei sog.

erlaubten Tagen innerhalb der letzten sieben Tage vor der jeweiligen Visite heranzog. Als erlaubte Tage galten alle Tage, an denen Einträge zu den Subskalen Stuhlfrequenz und Rektalblutungen nicht fehlten und an denen keine Prozeduren zur Durchführung endoskopischer Untersuchungen durchgeführt wurden (da diese Prozeduren die Stuhlfrequenz und Rektalblutungen beeinflussen könnten). Die Bestimmung der heranzuziehenden drei erlaubten Tage erfolgte in der folgenden Reihenfolge:

- Waren drei aufeinanderfolgende erlaubte Tage verfügbar, sollten die aktuellsten drei aufeinanderfolgenden erlaubten Tage vor der jeweiligen Visite herangezogen werden.
- Waren nur zwei aufeinanderfolgende erlaubte Tage verfügbar, sollten die aktuellsten zwei aufeinanderfolgenden erlaubten Tage vor der jeweiligen Visite sowie ein weiterer möglichst aktueller erlaubter Tag vor der jeweiligen Visite herangezogen werden.
- Waren drei erlaubte, aber nicht aufeinanderfolgende Tage verfügbar, sollten die drei aktuellsten erlaubten Tage vor der jeweiligen Visite herangezogen werden.
- Waren keine drei erlaubten Tage verfügbar, wurden die Werte der Subskalen als fehlend gewertet.

Eine vollständige Erhebung des Mayo-Scores, einschließlich der vom 3-Komponenten-Mayo-Score und dem 4-Komponenten-Mayo-Score umfassten Subskala Endoskopie und der vom 4-Komponenten-Mayo-Score umfassten Subskala Globale Beurteilung des Arztes, erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Woche 10 (Ende der Induktionsphase) und Woche 52 (Ende der Erhaltungsphase). Die Bewertung der endoskopischen Untersuchungen zur Bestimmung des Werts der Mayo-Subskala Endoskopie erfolgte zentral und verblindet durch ein qualifiziertes Zentrallabor und, soweit möglich, durch den gleichen erfahrenen Beurteiler. Die Bewertung der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes erfolgte durch den Prüfarzt.

Für die oben benannten Hauptanalysen wurden zur Analyse der jeweiligen Anteile an Patienten jeweils OR und RD mithilfe eines zweiseitigen CMH-Tests, stratifiziert nach den für die jeweilige Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren, berechnet.

Sensitivitäts-/Zusatzanalyse

Als Sensitivitäts-/Zusatzanalyse wird zudem eine Auswertung des Anteils an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 10 bzw. zu Woche 52 auf Basis der oben aufgeführten alternativen Definition der klinischen Remission – basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score – herangezogen, um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber unterschiedlichen Definitionen zu prüfen. Die Analyse erfolgte wiederum mithilfe eines CMH-Tests.

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen ITT-Population durchgeführt.

Imputation

Für alle dargestellten Analysen zur klinischen Remission wurde die NRI angewendet. Patienten der Induktionsphase, für die keine ausreichenden Daten zur Bestimmung des klinischen Remissionsstatus zu Woche 10 vorlagen, wurden als Nicht-Remitter gewertet. Ebenso wurden Patienten der Induktions- bzw. Erhaltungsphase, die vor Woche 10 bzw. vor Woche 52 die prädefinierten Kriterien für ein Therapieversagen erfüllten, als Nicht-Remitter gewertet. Diese Kriterien für ein Therapieversagen umfassten Protokoll-widrige Veränderungen der Begleitmedikation (Beginn einer Therapie mit Kortikosteroiden oder 5-ASA oder Dosiserhöhung auf Dosis höher als die Maximaldosis zwischen Screening und Baseline; systemische Kortikosteroid-Therapie zur Behandlung einer anderen Erkrankung als CU für > 14 Tage), den Beginn einer Therapie mit immunsuppressiven Therapien (einschließlich 6-MP, AZA, TNF- α -Antagonisten, Vedolizumab, Tofacitinib), die Durchführung einer Kolektomie oder Stoma-Anlage sowie das Absetzen der Studienmedikation aufgrund mangelnden therapeutischen Effekts.

Eine Ersetzung fehlender Subskalen-Werte oder Gesamt-Werte der verschiedenen Mayo-Score-Varianten wurde nicht durchgeführt; im Falle fehlender Werte wurden die Patienten als Nicht-Remitter gewertet.

AZA: Azathioprin; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CU: Colitis ulcerosa; ITT: *Intention-to-treat*;
 NRI: Non-Responder/Non-Remitter-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz;
 TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha; 6-MP: 6-Mercaptopurin

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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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.

Induktionsphase

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population			Kohorte 2 (nicht-rand.)
	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367 n (%)
Auswertung				
Hauptanalyse				
Anteil Patienten mit klinischer Remission zu W10, gemäß 3-Komponenten-Definition	79 (18,4)	13 (6,0)	3,586 [1,938; 6.636] 0,124 [0,075; 0,172] < 0,0001	77 (21,0)
Sensitivitäts-/Zusatzanalyse				
Anteil Patienten mit klinischer Remission zu W10, gemäß 4-Komponenten-Definition	50 (11,7)	10 (4,6)	2,718 [1,351; 5,467] 0,070 [0,029; 0,111] 0,0037	62 (16,9)
¹⁾ OR, RD, 95 %-KI und zugehöriger p-Wert wurden mit einem CMH-Test bestimmt, der bezüglich der Kortikosteroideinnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein) und dem Anti-TNF-Vorbehandlungsstatus (ja/nein) adjustiert war. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; RD: absolute Risikodifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor; W10: Woche 10				

Hauptanalyse

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) hatte in der randomisierten Kohorte 1 mit 18,4 % ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod-Arm eine klinische Remission (gemäß der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definition) erreicht als im Placebo-Arm (6,0 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 3,586 [1,938; 6.636] und einer RD [95 %-KI] von 0,124 [0,075; 0,172]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 hatten 21,0 % der Patienten eine klinische Remission erreicht.

Sensitivitäts-/Zusatzanalyse

Auch unter Verwendung einer alternativen Definition der klinischen Remission, basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score, zeigte sich zum Ende der Induktionsphase in der randomisierten Kohorte 1 ein höherer Anteil an Patienten mit klinischer Remission im Ozanimod-Arm (11,7 %) als im Placebo-Arm (4,6 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von

2,718 [1,351; 5,467] und einer RD [95 %-KI] von 0,070 [0,029; 0,111]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,0037$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 hatten 16,9 % der Patienten eine klinische Remission gemäß der alternativen Definition erreicht.

Erhaltungsphase

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population		
	Ozanimod– Ozanimod n/N (%)	Ozanimod– Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert ¹
Auswertung			
Hauptanalysen			
Anteil Patienten mit klinischer Remission zu W52, gemäß 3-Komponenten- Definition	85/230 (37,0)	42/227 (18,5)	2,755 [1,767; 4,294] 0,186 [0,108; 0,264] < 0,0001
Anteil Patienten mit anhaltender klinischer Remission	41/79 (51,9)	22/75 (29,3)	2,881 [1,447; 5,738] 0,239 [0,091; 0,386] 0,0025
Anteil Patienten mit dauerhafter klinischer Remission	41/230 (17,8)	22/227 (9,7)	2,646 [1,384; 5,061] 0,082 [0,028; 0,136] 0,0030
Sensitivitäts-/Zusatzanalyse			
Anteil Patienten mit klinischer Remission zu W52, gemäß 4-Komponenten- Definition	88/230 (38,3)	42/227 (18,5)	2,876 [1,854; 4,461] 0,199 [0,120; 0,278] < 0,0001
¹⁾ OR, RD, 95 %-KI und zugehöriger p-Wert wurden mit einem CMH-Test bestimmt, der bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein) und der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) adjustiert war. Für die Analyse des Anteils an Patienten mit anhaltender klinischer Remission erfolgte keine Adjustierung bezüglich des klinischen Remissionsstatus zu Woche 10, da die Analyse gemäß Definition in der Subgruppe der Patienten mit klinischer Remission zu Woche 10 (gemäß Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score) durchgeführt wurde. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; RD: absolute Risikodifferenz; W52: Woche 52			

Hauptanalysen

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) hatte mit 37,0 % ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm eine klinische Remission (gemäß der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definition) erreicht als im Ozanimod–Placebo-Arm (18,5 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,755 [1,767; 4,294] und einer RD [95 %-KI] von

0,186 [0,108; 0,264]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Auch der Anteil an Patienten mit anhaltender klinischer Remission, d. h. einer klinischen Remission sowohl in Woche 10 als auch Woche 52, bezogen auf das Subset von Patienten mit klinischer Remission in Woche 10, war im Ozanimod–Ozanimod-Arm mit 51,9 % (41 von 79 Patienten) höher als im Ozanimod–Placebo-Arm mit 29,3 % (22 von 75 Patienten). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,881 [1,447; 5,738] und einer RD [95 %-KI] von 0,239 [0,091; 0,386]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,0025$).

Ebenso war der Anteil an Patienten mit dauerhafter klinischer Remission, d. h. einer klinischen Remission sowohl in Woche 10 als auch Woche 52, bezogen auf die gesamte ITT-Population der Erhaltungsphase, im Ozanimod–Ozanimod-Arm mit 17,8 % höher als im Ozanimod–Placebo-Arm mit 9,7 %. Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,646 [1,384; 5,061] und einer RD [95 %-KI] von 0,082 [0,028; 0,136]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,0030$).

Sensitivitäts-/Zusatzanalyse

Auch unter Verwendung einer alternativen Definition der klinischen Remission, basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score, zeigte sich zum Ende der Erhaltungsphase ein höherer Anteil an Patienten mit klinischer Remission im Ozanimod–Ozanimod-Arm (38,3 %) als im Ozanimod–Placebo-Arm (18,5 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,876 [1,854; 4,461] und einer RD [95 %-KI] von 0,199 [0,120; 0,278] (jeweils bestimmt aus einem adjustierten CMH-Test). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Kortikosteroid-freie 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 4-25: Operationalisierung von Kortikosteroid-freie Remission

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Kortikosteroid-freie Remission wird die folgende <u>Hauptanalyse</u> dargestellt: <i>Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit klinischer Remission zu Woche 52 gemäß Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score, bei gleichzeitiger vollständiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung seit ≥ 12 Wochen Zudem wird folgende <u>Sensitivitäts-/Zusatzanalyse</u> dargestellt: <i>Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit klinischer Remission zu Woche 52 gemäß Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score, bei gleichzeitiger vollständiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung für einen beliebigen Zeitraum Die Definition der klinischen Remission auf Basis des 3-Komponenten-Mayo-Scores wurde bereits in Tabelle 4-21 beschrieben. Erhebung des Endpunkts Hauptanalyse Die Erhebung der Kortikosteroid-freien Remission erfolgte unter gleichzeitiger Berücksichtigung des klinischen Remissionsstatus und der Begleitbehandlung mit oral verabreichten Kortikosteroiden. Die Erhebung der klinischen Remission anhand des Mayo-Scores wurde bereits in Tabelle 4-21 ausführlich erläutert. Als Definition der klinischen Remission werden die Kriterien auf Basis des 3-Komponenten-Mayo-Scores herangezogen. Die Medikation zum Zeitpunkt des Screenings und die Begleitmedikation über den gesamten Studienverlauf wurden für jeden Patienten im eCRF dokumentiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings mit oral verabreichten Kortikosteroiden behandelt wurden, mussten deren Dosis über den Verlauf der Induktionsphase konstant halten. Mit Beginn der Erhaltungsphase sollte ein Ausschleichversuch nach einem festgelegten Schema (für Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) unternommen werden. Für die Hauptanalyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die zu Woche 52 eine klinische Remission zeigten und für die zusätzlich seit mindestens 12 Wochen keine Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden im eCRF vermerkt war. Für die Analyse des Anteils an Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission wurden OR und RD mithilfe eines zweiseitigen CMH-Tests, stratifiziert nach den für die Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren, berechnet. Sensitivitäts-/Zusatzanalyse Als Sensitivitäts-/Zusatzanalyse wird zudem eine Auswertung des Anteils an Patienten mit klinischer Remission zu Woche 52 bei gleichzeitiger vollständiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung für einen beliebigen Zeitraum herangezogen, um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber unterschiedlichen Zeiträumen der Kortikosteroid-Freiheit zu prüfen. Die Analyse erfolgte wiederum mithilfe eines CMH-Tests. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wurde auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Imputation Für die dargestellten Analysen zur Kortikosteroid-freien Remission wurde die NRI angewendet (vgl. Tabelle 4-21).
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; eCRF: Elektronische Patientenakte (<i>electronic case report form</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; NRI: Non-Responder/Non-Remitter-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kortikosteroid-freie 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Kortikosteroid-freie Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population		
Auswertung	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert ¹
Hauptanalysen			
Anteil Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission zu W52, mit Kortikosteroid-Freiheit seit ≥ 12 Wochen	73 (31,7)	38 (16,7)	2,557 [1,598; 4,093] 0,152 [0,078; 0,226] < 0,001
Sensitivitäts-/Zusatzanalyse			
Anteil Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission zu W52, ohne Mindestzeitraum der Kortikosteroid-Freiheit	73 (31,7)	38 (16,7)	2,557 [1,598; 4,093] 0,152 [0,078; 0,226] < 0,001
¹⁾ OR, RD, 95 %-KI und zugehöriger p-Wert wurden mit einem CMH-Test bestimmt, der bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein) und der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) adjustiert war. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; RD: absolute Risikodifferenz; W52: Woche 52			

Eine Erhebung des Endpunkts Kortikosteroid-freie Remission fand ausschließlich in der Erhaltungsphase statt, da Ausschleichversuche einer zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses möglicherweise bestehenden Kortikosteroid-Behandlung erst ab dem Beginn der Erhaltungsphase vorgesehen waren (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Hauptanalyse

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) hatte mit 31,7 % ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm eine Kortikosteroid-freie Remission mit einer seit mindestens zwölf Wochen bestehenden Kortikosteroid-Freiheit erreicht als im Ozanimod–Placebo-Arm (16,7 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,557 [1,598; 4,093] und einer RD [95 %-KI] von 0,152 [0,078; 0,226]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Sensitivitäts-/Zusatzanalyse

Als Sensitivitäts-/Zusatzanalyse wurde zusätzlich der Anteil an Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission zu Woche 52 ohne Mindestzeitraum, über den die Kortikosteroid-Freiheit bestanden haben musste, bestimmt. Es ergaben sich in allen Behandlungsarmen identische Anteile wie in der Hauptanalyse.

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> • Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 10 bzw. zu Woche 52 gemäß Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score (siehe unten) • Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert nach 10 Wochen bzw. nach 52 Wochen <i>Erhaltungsphase:</i> • Zeit bis zum Krankheitsrückfall (siehe unten) Zudem werden folgende <u>Sensitivitäts-/Zusatzanalysen</u> dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> • Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 10 bzw. zu Woche 52 gemäß Definition basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score (siehe unten) • Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert nach 10 Wochen bzw. nach 52 Wochen • Veränderung des partiellen Mayo-Scores vom Baseline-Wert nach 10 Wochen bzw. nach 52 Wochen • Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert nach 10 Wochen bzw. nach 52 Wochen Für die beiden genannten <u>Definitionen des klinischen Ansprechens</u> mussten jeweils alle der folgenden Bedingungen gleichzeitig erfüllt sein: • Definition basierend auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score: ○ Verringerung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert um ≥ 2 Punkte <u>und</u> ≥ 35 % ○ Verringerung der Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert um ≥ 1 Punkt <u>oder</u> Absolutwert der Subskala Rektalblutungen ≤ 1 • Definition basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score: ○ Verringerung des 4-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert um ≥ 3 Punkte <u>und</u> ≥ 30 % ○ Verringerung des Werts der Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert um ≥ 1 Punkt <u>oder</u> Absolutwert der Subskala Rektalblutungen ≤ 1

Die Definition eines Krankheitsrückfalls umfasste folgende Kriterien:

- Anstieg des partiellen Mayo-Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) und Absolutwert des partiellen Mayo-Scores ≥ 4 Punkte
- Wert der Mayo-Subskala Endoskopie ≥ 2 Punkte (in einer zusätzlich durchzuführenden endoskopischen Untersuchung)
- Ausschluss anderer Ursachen der Zunahme der Krankheitsaktivität, die nicht im Zusammenhang mit der CU stehen (z. B. Infektionen, Veränderungen in der Medikation)

Die Angabe „Baseline-Wert“ in obigen Auswertungen bezieht sich auch für die Erhaltungsphase immer auf die Baseline-Erhebung vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und nicht auf den Wert zu Beginn der Erhaltungsphase.

Erhebung des Endpunkts

Hauptanalysen

Die Bewertung des klinischen Ansprechens und der Veränderung der Krankheitsaktivität fand auf Basis des Mayo-Scores als etabliertem klinischen Aktivitätsindex statt. Die Erhebung des Mayo-Scores wurde in Tabelle 4-21 bereits ausführlich erläutert.

Für die Hauptanalyse des Anteils an Patienten mit klinischem Ansprechen wurden OR und RD mithilfe eines zweiseitigen CMH-Tests, stratifiziert nach den für die jeweilige Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren, berechnet.

Für die zweite Hauptanalyse zur Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert wurde ein ANCOVA-Modell verwendet, das bezüglich der für die Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren adjustiert war. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der LSMD. Da niedrigere Werte des 3-Komponenten-Mayo-Scores einem besseren Zustand des Patienten entsprechen, entspricht eine negative LSMD einem Vorteil für Ozanimod.

Als dritte Hauptanalyse wird für die Teilnehmer der Erhaltungsphase – die gemäß den Kriterien für die Teilnahme an der Erhaltungsphase allesamt ein klinisches Ansprechen nach der Induktionsphase gezeigt hatten – die Zeit bis zum Krankheitsrückfall in Form einer Kaplan-Meier-Analyse dargestellt. Zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein Log-Rank-Test, stratifiziert nach den für die Re-Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren verwendet.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen

Als Sensitivitäts-/Zusatzanalyse wird zudem eine Auswertung des Anteils an Patienten mit klinischem Ansprechen zu Woche 10 bzw. zu Woche 52 auf Basis der oben aufgeführten alternativen Definition des klinischen Ansprechens – basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score – herangezogen, um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber unterschiedlichen Definitionen zu prüfen. Die Analyse erfolgte wiederum mithilfe eines CMH-Tests.

Zusätzlich werden Auswertungen der Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores, des partiellen Mayo-Scores sowie separat der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes dargestellt. Zur Analyse wurde jeweils ein ANCOVA-Modell verwendet, das bezüglich der für die Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren adjustiert war. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der LSMD. Da niedrigere Werte jeweils einem besseren Zustand des Patienten entsprechen, entspricht eine negative LSMD einem Vorteil für Ozanimod.

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen ITT-Population durchgeführt.

Imputation/Zensierung

Für die dargestellten Analysen zu Anteilen von Patienten mit klinischem Ansprechen wurde die NRI angewendet (vgl. Tabelle 4-21).

Eine Ersetzung fehlender Subskalen-Werte oder Gesamt-Werte der verschiedenen Mayo-Score-Varianten wurde auch für Analysen der Veränderung vom Baseline-Wert nicht durchgeführt; die Auswertung erfolgte jeweils auf Basis aller Patienten ohne fehlende Daten. Für die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Krankheitsrückfall wurde keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen. Patienten ohne Krankheitsrückfall bis zum Ende der Erhaltungsphase gehen rechts-zensiert in die Analyse ein.
ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CU: Colitis ulcerosa; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; LSMD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); NRI: Non-Responder/Non-Remitter-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Induktionsphase

Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen – Induktionsphase

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population			Kohorte 2 (nicht-rand.)
	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367 n (%)
Auswertung				
Hauptanalyse				
Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen zu W10, gemäß 3-Komponenten-Definition	205 (47,8)	56 (25,9)	2,670 [1,858; 3,836] 0,219 [0,144; 0,293] < 0,0001	193 (52,6)
Sensitivitäts-/Zusatzanalyse				
Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen zu W10, gemäß 4-Komponenten-Definition	222 (51,7)	55 (25,5)	3,213 [2,232; 4,626] 0,263 [0,189; 0,337] < 0,0001	209 (56,9)
¹⁾ OR, RD, 95 %-KI und zugehöriger p-Wert wurden mit einem CMH-Test bestimmt, der bezüglich der Kortikosteroideinnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein) und dem Anti-TNF-Vorbehandlungsstatus (ja/nein) adjustiert war. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; RD: absolute Risikodifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor; W10: Woche 10				

Hauptanalyse

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) hatte in der randomisierten Kohorte 1 mit 47,8 % ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod-Arm ein klinisches Ansprechen (gemäß der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definition) erreicht als im Placebo-Arm mit 25,9 %. Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,670 [1,858; 3,836] und einer RD [95 %-KI] von 0,219 [0,144; 0,293]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 hatten 52,6 % der Patienten ein klinisches Ansprechen erreicht.

Sensitivitäts-/Zusatzanalyse

Auch unter Verwendung einer alternativen Definition des klinischen Ansprechens, basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score, zeigte sich zum Ende der Induktionsphase in der randomisierten Kohorte 1 ein höherer Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen im Ozanimod-Arm (51,7 %) als im Placebo-Arm (25,5 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 3,213 [2,232; 4,626] und einer RD [95 %-KI] von 0,263 [0,189; 0,337]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 hatten 56,9 % der Patienten ein klinisches Ansprechen gemäß der alternativen Definition erreicht.

Veränderung der Krankheitsaktivität – Induktionsphase

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population							Kohorte 2 (nicht-randomisiert)		
Auswertung	Ozanimod N = 429			Placebo N = 216			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367		
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)		Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n Mittelwert (SD)
Hauptanalyse										
Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores nach W10	418 6,7 (1,20)	382 4,0 (2,20)	372 -2,4 (0,11)	206 6,7 (1,16)	179 5,0 (2,12)	171 -1,4 (0,16)	-1,1 [-1,4; -0,7] < 0,001	358 6,8 (1,25)	320 3,7 (2,16)	312 -3,0 (2,07)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen										
Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores nach W10	418 8,9 (1,45)	381 5,5 (2,87)	371 -3,2 (0,15)	206 8,9 (1,35)	179 6,8 (2,76)	171 -1,7 (0,21)	-1,5 [-1,9; -1,0] < 0,001	356 9,1 (1,48)	319 5,0 (2,80)	311 -4,0 (2,61)
Veränderung des partiellen Mayo-Scores nach W10	418 6,3 (1,25)	384 3,5 (2,26)	374 -2,7 (0,12)	206 6,3 (1,14)	181 4,5 (2,31)	173 -1,5 (0,17)	-1,1 [-1,5; -0,8] < 0,001	356 6,5 (1,24)	322 3,0 (2,15)	314 -3,4 (2,07)

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

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population							Kohorte 2 (nicht-randomisiert)		
Auswertung	Ozanimod N = 429			Placebo N = 216			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367		
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)		Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n Mittelwert (SD)
Veränderung der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes nach W10	429 2,2 (0,53)	399 1,4 (0,89)	399 -0,8 (0,05)	216 2,2 (0,50)	187 1,8 (0,84)	187 -0,4 (0,06)	-0,4 [-0,5; -0,2] < 0,001	364 2,3 (0,52)	333 1,3 (0,86)	333 -1,0 (0,91)
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich der Kortikosteroideinnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein), dem Anti-TNF-Vorbehandlungsstatus (ja/nein) und dem Baseline-Wert der jeweils betrachteten Mayo-Score-Variante bzw. Mayo-Subskala adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); TNF: Tumornekrosefaktor; W10: Woche 10										

Hauptanalyse

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) zeigte sich in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -2,4 [0,11]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,4 [0,16]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -1,1 [-1,4; -0,7]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung -3,0 (2,07).

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen

Als Sensitivitäts-/Zusatzanalysen wurden des Weiteren die Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores, des partiellen Mayo-Scores und der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert betrachtet.

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) zeigte sich in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung des 4-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -3,2 [0,15]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,7 [0,21]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -1,5 [-1,9; -1,0]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores -4,0 (2,61).

Ebenso zeigte sich zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung des partiellen Mayo-Scores vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -2,7 [0,12]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,5 [0,17]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -1,1 [-1,5; -0,8]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung des partiellen Mayo-Scores -3,4 (2,07).

Darüber hinaus zeigte sich zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung des Werts der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -0,8 [0,05]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -0,4 [0,06]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,4 [-0,5; -0,2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes -1,0 (0,91).

Erhaltungsphase

Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen – Erhaltungsphase

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population		
	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert ¹
Auswertung			
Hauptanalysen			
Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen zu W52, gemäß 3-Komponenten-Definition	138 (60,0)	93 (41,0)	2,266 [1,542; 3,331] 0,192 [0,104; 0,280] < 0,0001
Sensitivitäts-/Zusatzanalyse			
Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen zu W52, gemäß 4-Komponenten-Definition	145 (63,0)	97 (42,7)	2,370 [1,615; 3,477] 0,205 [0,116; 0,293] < 0,0001
¹⁾ OR, RD, 95 %-KI und zugehöriger p-Wert wurden mit einem CMH-Test bestimmt, der bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein) und der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) adjustiert war. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; RD: absolute Risikodifferenz; W52: Woche 52			

Hauptanalysen

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) hatte mit 60,0 % ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm ein klinisches Ansprechen (gemäß der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definition) erreicht als im Ozanimod–Placebo-Arm mit 41,0 %. Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,266 [1,542; 3,331] und einer RD [95 %-KI] von 0,192 [0,104; 0,280]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Sensitivitäts-/Zusatzanalyse

Auch unter Verwendung einer alternativen Definition des klinischen Ansprechens, basierend auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score, zeigte sich zum Ende der Erhaltungsphase ein höherer Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen im Ozanimod–Ozanimod-Arm (63,0 %) als im Ozanimod–Placebo-Arm (42,7 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,370 [1,615; 3,477] und einer RD [95 %-KI] von 0,205 [0,116; 0,293]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Veränderung der Krankheitsaktivität – Erhaltungsphase

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der Krankheitsaktivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population						
Auswertung	Ozanimod–Ozanimod N = 230			Ozanimod–Placebo N = 227			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO)
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹
Hauptanalyse							
Veränderung des 3-Komponenten- Mayo-Scores nach W52	222 6,7 (1,31)	163 2,1 (1,86)	157 -4,5 (0,16)	221 6,4 (1,24)	113 2,4 (1,73)	110 -4,0 (0,19)	-0,5 [-0,9; -0,1] 0,020
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen							
Veränderung des 4-Komponenten- Mayo-Scores nach W52	221 9,0 (1,57)	163 2,6 (2,48)	157 -6,1 (0,21)	221 8,7 (1,41)	113 3,2 (2,20)	110 -5,3 (0,25)	-0,8 [-1,3; -0,2] 0,008
Veränderung des partiellen Mayo- Scores nach W52	221 6,4 (1,32)	165 1,4 (1,75)	159 -4,7 (0,15)	221 6,2 (1,18)	115 1,8 (1,67)	112 -4,3 (0,18)	-0,4 [-0,9; 0,0] 0,032
Veränderung der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes nach W52	229 2,3 (0,51)	175 0,6 (0,80)	175 -1,6 (0,07)	226 2,2 (0,49)	123 0,8 (0,74)	123 -1,3 (0,08)	-0,2 [-0,4; -0,1] 0,010

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

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population						
Auswertung	Ozanimod–Ozanimod N = 230			Ozanimod–Placebo N = 227			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO)
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein), der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) und dem Baseline-Wert der jeweils betrachteten Mayo-Score-Variante bzw. Mayo-Subskala adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); W52: Woche 52							

Hauptanalyse

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) zeigte sich eine stärkere Verbesserung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -4,5 [0,16]) als für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -4,0 [0,19]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,5 [-0,9; -0,1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,020$).

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen

Als Sensitivitäts-/Zusatzanalysen wurden des Weiteren die Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores, des partiellen Mayo-Scores und der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert betrachtet.

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) zeigte sich eine stärkere Verbesserung des 4-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -6,1 [0,21]) als für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -5,3 [0,25]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,8 [-1,3; -0,2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,008$).

Ebenso zeigte sich zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) eine stärkere Verbesserung des partiellen Mayo-Scores vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -4,7 [0,15]) als für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -4,3 [0,18]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,4 [-0,9; 0,0]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,032$).

Darüber hinaus zeigte sich zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) eine stärkere Verbesserung des Werts der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,6 [0,07]) als für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,3 [0,08]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,2 [-0,4; -0,1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,010$).

Zeit bis zum Krankheitsrückfall

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zum Krankheitsrückfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population		
	Ozanimod–Ozanimod N = 230	Ozanimod– Placebo N = 227	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO)
Auswertung	Rückfall n (%) Zensiert n (%) Median [95 %-KI] ²	Rückfall n (%) Zensiert n (%) Median [95 %-KI] ²	p-Wert ¹
Zeit bis zum Krankheitsrückfall (Tage)	31 (13,5) 199 (86,5) <i>n. a.</i>	81 (35,7) 146 (64,3) <i>n. a.</i>	< 0,001
¹⁾ Zweiseitiger p-Wert beruht auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein) und der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein). ²⁾ Median beruht auf den Kaplan-Meier-Schätzern. ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; n. a.: Nicht auswertbar; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo			

Die Zeit bis zum Krankheitsrückfall ab Beginn der Erhaltungsphase wurde für Patienten der ITT-Population, d. h. für die Behandlungsarme Ozanimod–Ozanimod und Ozanimod–Placebo, mithilfe einer Kaplan-Meier-Analyse ausgewertet. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-3 dargestellt. Da in beiden Behandlungsarmen weniger als die Hälfte der Patienten einen Krankheitsrückfall erlitt, war der Median der Zeit bis zum Krankheitsrückfall jeweils nicht erreicht.

Der Anteil an Patienten mit einem Krankheitsrückfall im Verlauf der Erhaltungsphase war im Ozanimod–Ozanimod-Arm mit 13,5 % niedriger als im Ozanimod–Placebo-Arm (35,7 %). Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$ gemäß einem adjustierten Log-Rank-Test).

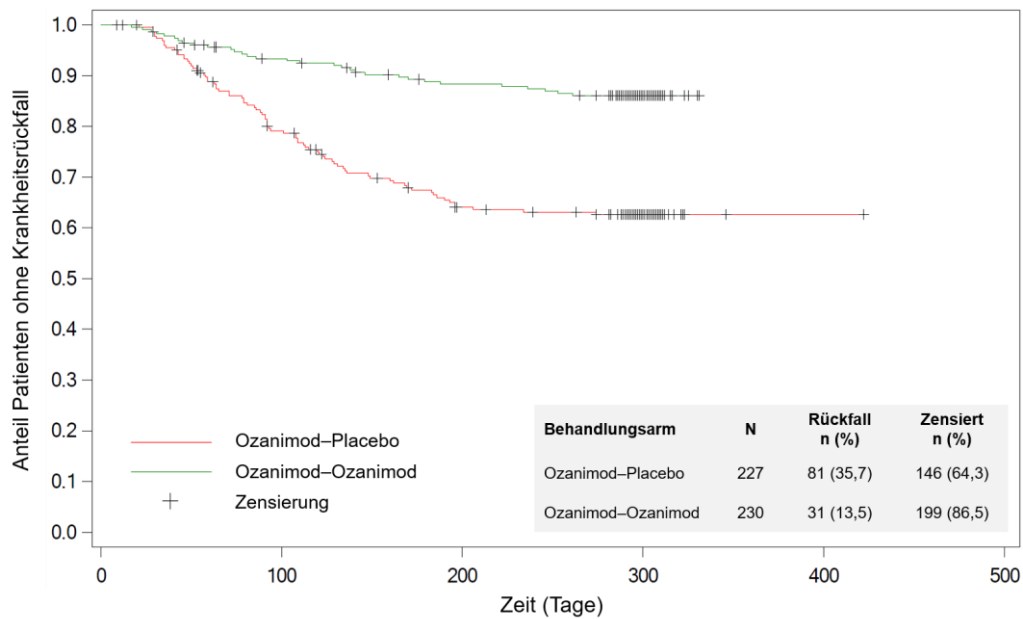


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven des Anteils an Patienten ohne Krankheitsrückfall für die Erhaltungphase

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> • Veränderung der Mayo-Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert nach 10 Wochen bzw. nach 52 Wochen • Veränderung der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz vom Baseline-Wert nach 10 Wochen bzw. nach 52 Wochen • Anteil Patienten mit symptomatischer Remission zu Woche 10 bzw. zu Woche 52, definiert als gleichzeitiges Erfüllen folgender Bedingungen: Mayo-Subskala Rektalblutungen = 0 <u>und</u> Wert der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz ≤ 1, einschließlich einer Abnahme vom Baseline-Wert um ≥ 1 Die Angabe „Baseline-Wert“ in obigen Auswertungen bezieht sich auch für die Erhaltungsphase immer auf die Baseline-Erhebung vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und nicht auf den Wert zu Beginn der Erhaltungsphase. Erhebung des Endpunkts Hauptanalysen Die Bewertung der klinischen Symptomatik der CU fand auf Basis der von den Patienten selbst berichteten Schwere der klinischen Hauptsymptome Rektalblutungen und erhöhte Stuhlfrequenz statt. Die Erhebung erfolgte anhand der Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz des Mayo-Scores. Die Erhebung des Mayo-Scores und seiner Subskalen wurde in Tabelle 4-21 bereits ausführlich erläutert. Für die dargestellten Analysen zur Veränderung der Mayo-Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz vom Baseline-Wert wurde ein ANCOVA-Modell verwendet, das bezüglich der für die Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren adjustiert war. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der LSMD. Da niedrigere Werte der Subskalen einem besseren Zustand des Patienten entsprechen, entspricht eine negative LSMD einem Vorteil für Ozanimod. Für die Analyse des Anteils an Patienten mit symptomatischer Remission wurden OR und RD mithilfe eines zweiseitigen CMH-Tests, stratifiziert nach den für die jeweilige Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren, berechnet. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen ITT-Population durchgeführt. Imputation Für die dargestellte Analyse zum Anteil von Patienten mit symptomatischer Remission wurde die NRI angewendet (vgl. Tabelle 4-21). Eine Ersetzung fehlender Subskalen-Werte wurde auch für die Analysen der Veränderung der Mayo-Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz vom Baseline-Wert nicht durchgeführt; die Auswertung erfolgte jeweils auf Basis aller Patienten ohne fehlende Daten.

ANCOVA: Kovarianz-Analyse (*analysis of covariance*); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CU: Colitis ulcerosa; ITT: *Intention-to-treat*; LSMD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least squares mean difference*); NRI: Non-Responder/Non-Remitter-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Induktionsphase**Veränderung der klinischen Symptomatik der CU – Induktionsphase**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung der klinischen Symptomatik der CU aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population							Kohorte 2 (nicht-randomisiert)		
Auswertung	Ozanimod N = 429			Placebo N = 216			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367		
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)		Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n Mittelwert (SD)
Veränderung der Mayo-Subskala Rektalblutungen nach W10	418 1,7 (0,63)	388 0,6 (0,79)	378 -1,1 (0,04)	206 1,6 (0,58)	182 0,9 (0,87)	174 -0,7 (0,06)	-0,4 [-0,5; -0,2] < 0,001	358 1,7 (0,61)	325 0,4 (0,71)	317 -1,2 (0,82)
Veränderung der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz nach W10	418 2,4 (0,70)	388 1,5 (1,05)	378 -0,9 (0,05)	206 2,4 (0,68)	182 1,8 (1,10)	174 -0,5 (0,08)	-0,3 [-0,5; -0,2] < 0,001	358 2,5 (0,69)	325 1,3 (1,04)	317 -1,2 (0,99)
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich der Kortikosteroideinnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein), dem Anti-TNF-Vorbehandlungsstatus (ja/nein) und dem Baseline-Wert der jeweils betrachteten Mayo-Subskala adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); W10: Woche 10										

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) zeigte sich in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung des Werts der Mayo-Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,1 [0,04]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -0,7 [0,06]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,4 [-0,5; -0,2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Rektalblutungen -1,2 (0,82).

Auch für die Mayo-Subskala Stuhlfrequenz zeigte sich zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -0,9 [0,05]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -0,5 [0,08]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,3 [-0,5; -0,2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz -1,2 (0,99).

Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission – Induktionsphase

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population			Kohorte 2 (nicht-rand.)
	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367 n (%)
Auswertung				
Anteil Patienten mit symptomatischer Remission zu W10	161 (37,5)	40 (18,5)	2,717 [1,821; 4,056] 0,190 [0,122; 0,258] < 0,0001	164 (44,7)
¹⁾ OR, RD, 95 %-KI und zugehöriger p-Wert wurden mit einem CMH-Test bestimmt, der bezüglich der Kortikosteroideinnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein) und dem Anti-TNF-Vorbehandlungsstatus (ja/nein) adjustiert war. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; RD: absolute Risikodifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor; W10: Woche 10				

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) hatte in der randomisierten Kohorte 1 mit 37,5 % ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod-Arm eine symptomatische Remission erreicht als im Placebo-Arm mit 18,5 %. Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,717 [1,821; 4,056] und einer RD [95 %-KI] von 0,190 [0,122; 0,258]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 hatten 44,7 % der Patienten eine symptomatische Remission erreicht.

Erhaltungsphase**Veränderung der klinischen Symptomatik der CU – Erhaltungsphase**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der klinischen Symptomatik der CU aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population						
Auswertung	Ozanimod–Ozanimod N = 230			Ozanimod–Placebo N = 227			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO)
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹
Veränderung der Mayo-Subskala Rektalblutungen nach W52	222 1,7 (0,64)	165 0,2 (0,49)	159 -1,5 (0,05)	221 1,6 (0,59)	115 0,3 (0,60)	112 -1,4 (0,06)	-0,1 [-0,3; 0,0] 0,037
Veränderung der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz nach W52	222 2,4 (0,74)	165 0,7 (0,86)	159 -1,6 (0,07)	221 2,3 (0,72)	115 0,7 (0,85)	112 -1,6 (0,09)	-0,1 [-0,3; 0,1] 0,443
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein), der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) und dem Baseline-Wert der jeweils betrachteten Mayo-Subskala adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); W52: Woche 52							

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) zeigte sich eine stärkere Verbesserung der Mayo-Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,5 [0,05]) als für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,4 [0,06]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,1 [-0,3; 0,0]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,037$).

Für die Mayo-Subskala Stuhlfrequenz zeigte sich zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,6 [0,07]) und für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,6 [0,09]) eine vergleichbare Verbesserung vom Baseline-Wert. Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,1 [-0,3; 0,1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,443$).

Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission – Erhaltungsphase

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population		
	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert ¹
Auswertung			
Anteil Patienten mit symptomatischer Remission zu W52	118 (51,3)	76 (33,5)	2,191 [1,485; 3,234] 0,180 [0,093; 0,267] < 0,0001
¹⁾ OR, RD, 95 %-KI und zugehöriger p-Wert wurden mit einem CMH-Test bestimmt, der bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein) und der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) adjustiert war. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; RD: absolute Risikodifferenz; W52: Woche 52			

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) hatte mit 51,3 % ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm eine symptomatische Remission erreicht als im Ozanimod–Placebo-Arm (33,5 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,191 [1,485; 3,234] und einer RD [95 %-KI]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Abheilen der Mukosa – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Abheilen der Mukosa

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Abheilen der Mukosa werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> • Anteil Patienten mit Mukosaler Heilung zu Woche 10 bzw. zu Woche 52, definiert als gleichzeitiges Vorliegen einer endoskopischen Verbesserung (siehe unten) und einer histologischen Remission (siehe unten) • Anteil Patienten mit endoskopischer Verbesserung zu Woche 10 bzw. zu Woche 52, definiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie ≤ 1 ohne Fragilität • Veränderung der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert nach 10 Wochen bzw. nach 52 Wochen Die Angabe „Baseline-Wert“ bezieht sich hierbei auch für die Erhaltungsphase auf die Baseline-Erhebung vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und nicht auf den Wert zu Beginn der Erhaltungsphase. Zudem werden folgende <u>Sensitivitäts-/Zusatzanalysen</u> dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> • Anteil Patienten mit endoskopischer Normalisierung zu Woche 10 bzw. zu Woche 52, definiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie = 0 • Anteil Patienten mit histologischer Remission zu Woche 10 bzw. zu Woche 52, definiert als Wert des Geboes-Index $< 2,0$ (d. h. keine Infiltration von Neutrophilen in die <i>Lamina propria</i> oder die Krypten des Epithels, keine Eosinophile in der <i>Lamina propria</i>, keine Beschädigung der Krypten, keine Erosionen und Ulzerationen) Erhebung des Endpunkts Hauptanalysen Die Bewertung des Abheilens der Mukosa fand auf Basis der endoskopischen CU-Symptomatik sowie der histologischen Entzündungsaktivität statt. Die Erhebung der endoskopischen Symptomatik erfolgte anhand der Subskala Endoskopie des Mayo-Scores. Die Erhebung des Mayo-Scores und seiner Subskalen wurde in Tabelle 4-21 bereits ausführlich erläutert. Die Beurteilung histologischer Befunde wurde anhand des Geboes-Index vorgenommen (vgl. Beschreibung des Geboes-Index in Abschnitt 4.2.5.2.3). Hierzu sollte allen Patienten während der endoskopischen Untersuchungen (zum Zeitpunkt des Screenings, zu Woche 10 und zu Woche 52) jeweils ein Paar von Kolonbiopsien aus dem am stärksten entzündeten Bereich des linksseitigen Kolons entnommen und in Formalin gelagert werden. Die Entnahme von Biopsien aus nekrotischen Bereichen ulzeröser Mukosa sollte vermieden werden. Die Bewertung der Kolonbiopsien mithilfe des Geboes-Index wurde zentral durchgeführt. Die Forderung der Entnahme eines einzelnen Biopsie-Paares war mit Amendment 1 des Studienprotokolls (Juni 2016) implementiert wurden. In der ursprünglichen Protokollversion (Mai 2015) war noch die Entnahme von drei Biopsie-Paaren aus den am stärksten entzündeten Bereichen dreier verschiedener Bereiche des Kolons (Rektum, <i>Colon sigmoideum</i> und absteigendes Kolon) vorgesehen. Aus diesem Grund kam es in einer Reihe von Zentren trotz des Amendments fälschlicherweise noch zu einer Entnahme von drei Biopsie-Paaren anstelle eines einzelnen Biopsie-Paares, was im November 2017 vom Sponsor festgestellt wurde. Zur Sicherstellung der Aussagekraft der Wirksamkeitsanalysen, die histologische Befunde einschließen, wurde im Dezember 2017 ein Entscheidungsbaum-Algorithmus implementiert, der

sicherstellte, dass bei Vorliegen von Biopsien aus verschiedenen Bereichen des Kolons die geeignetsten Proben herangezogen wurden. Hierbei sollten Proben aus verschiedenen Bereichen in der folgenden Reihenfolge bevorzugt werden: *Colon sigmoideum*, absteigendes Kolon, Rektum, anderer Bereich. Sofern für einen Patienten mehrere Werte des Geboes-Index zu einer Visite vorlagen, z. B. aufgrund einer Bewertung von Biopsien aus verschiedenen Kolonsegmenten, so wurde der schlechteste, d. h. höchste, Wert des Geboes-Index herangezogen.

Für die dargestellten Analysen zu den Anteilen von Patienten mit Mukosaler Heilung bzw. endoskopischer Verbesserung wurden OR und RD mithilfe eines zweiseitigen CMH-Tests, stratifiziert nach den für die jeweilige Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren, berechnet.

Für die Analyse der Veränderung der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert wurde ein ANCOVA-Modell verwendet, das bezüglich der für die Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren adjustiert war. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der LSMD. Da ein niedrigerer Wert der Subskala einem besseren Zustand des Patienten entspricht, entspricht eine negative LSMD einem Vorteil für Ozanimod.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen

Für die als Sensitivitäts-/Zusatzanalysen dargestellten Auswertungen zu den Anteilen von Patienten mit endoskopischer Normalisierung bzw. histologischer Remission wurden wiederum OR und RD mithilfe eines zweiseitigen CMH-Tests, stratifiziert nach den für die jeweilige Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren, berechnet.

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen ITT-Population durchgeführt.

Imputation

Für die dargestellten Analysen zu Anteilen von Patienten wurde die NRI angewendet (vgl. Tabelle 4-21).

Eine Ersetzung fehlender Subskalen-Werte wurde auch für die Analyse der Veränderung der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert nicht durchgeführt; die Auswertung erfolgte jeweils auf Basis aller Patienten ohne fehlende Daten.

ANCOVA: Kovarianz-Analyse (*analysis of covariance*); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CU: Colitis ulcerosa; ITT: *Intention-to-treat*; LSMD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least squares mean difference*); NRI: Non-Responder/Non-Remitter-Imputation; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abheilen der Mukosa 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes beobachtet werden. Wie in Tabelle 4-41 beschrieben, war es infolge eines Protokoll-Amendments in einer Reihe von Studienzentren zu einer Entnahme von mehr Kolonbiopsien als vorgesehen gekommen. Durch die Implementierung eines Entscheidungsbaum-Algorithmus zur Priorisierung der Kolonbiopsien aus den geeignetsten Bereichen des Kolons konnte jedoch eine einheitliche Bewertung und somit die Aussagekraft der entsprechenden Wirksamkeitsanalysen sichergestellt werden. Daher ist trotz der beschriebenen, als geringfügig gewerteten, Protokollverletzungen hinsichtlich der Biopsieentnahme nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential für die dargestellten Auswertungen zu diesem Endpunkt auszugehen.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Induktionsphase

Anteile an Patienten mit Abheilen der Mukosa – Induktionsphase

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Anteile an Patienten mit Abheilen der Mukosa aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population			Kohorte 2 (nicht-rand.)
	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367 n (%)
Auswertung				
Hauptanalysen				
Anteil Patienten mit mukosaler Heilung zu W10	54 (12,6)	8 (3,7)	3,767 [1,759; 8,068] 0,089 [0,049; 0,129] < 0,001	42 (11,4)
Anteil Patienten mit endoskopischer Verbesserung zu W10	117 (27,3)	25 (11,6)	2,876 [1,802; 4,591] 0,157 [0,097; 0,217] < 0,0001	100 (27,2)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen				
Anteil Patienten mit endoskopischer Normalisierung zu W10	26 (6,1)	6 (2,8)	2,256 [0,916; 5,557] 0,033 [0,002; 0,064] 0,0685	32 (8,7)
Anteil Patienten mit histologischer Remission zu W10	78 (18,2)	16 (7,4)	2,803 [1,593; 4,934] 0,108 [0,058; 0,158] < 0,001	64 (17,4)
¹⁾ OR, RD, 95 %-KI und zugehöriger p-Wert wurden mit einem CMH-Test bestimmt, der bezüglich der Kortikosteroideinnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein) und dem Anti-TNF-Vorbehandlungsstatus (ja/nein) adjustiert war. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; RD: absolute Risikodifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor; W10: Woche 10				

Hauptanalysen

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) hatte in der randomisierten Kohorte 1 mit 12,6 % ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod-Arm eine Mukosale Heilung – d. h. sowohl eine endoskopische Verbesserung als auch eine histologische Remission (siehe jeweils unten) – erreicht als im Placebo-Arm mit 3,7 %. Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 3,767 [1,759; 8,068] und einer RD [95 %-KI] von 0,089 [0,049; 0,129]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 hatten 11,4 % der Patienten eine Mukosale Heilung erreicht.

Ebenso wies zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) in der randomisierten Kohorte 1 ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod-Arm (27,3 %) eine endoskopische Verbesserung auf als im Placebo-Arm (11,6 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,876 [1,802; 4,591] und einer RD [95 %-KI] von 0,157 [0,097; 0,217]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 hatten 27,2 % der Patienten eine endoskopische Verbesserung erreicht.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen

Als Sensitivitäts-/Zusatzanalysen wurden des Weiteren die Anteile an Patienten mit Erreichen einer vollständigen endoskopischen Normalisierung und einer histologischen Remission ausgewertet.

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) hatten in der randomisierten Kohorte 1 6,1 % der Patienten im Ozanimod-Arm und 2,8 % der Patienten im Placebo-Arm eine endoskopische Normalisierung erreicht. Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,256 [0,916; 5,557] und einer RD [95 %-KI] von 0,033 [0,002; 0,064]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,0685$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 hatten 8,7 % der Patienten eine endoskopische Normalisierung erreicht.

Der Anteil an Patienten mit histologischer Remission zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) war in der randomisierten Kohorte 1 im Ozanimod-Arm (18,2 %) höher als im Placebo-Arm (7,4 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,803 [1,593; 4,934] und einer RD [95 %-KI] von 0,108 [0,058; 0,158]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 hatten 17,4 % der Patienten eine histologische Remission erreicht.

Veränderung des endoskopischen Bilds – Induktionsphase

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung des endoskopischen Bilds aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population							Kohorte 2 (nicht-randomisiert)		
Auswertung	Ozanimod N = 429			Placebo N = 216			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367		
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)		Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n Mittelwert (SD)
Hauptanalyse										
Veränderung der Mayo-Subskala Endoskopie nach W10	429 2,6 (0,49)	396 2,0 (0,94)	396 -0,5 (0,04)	216 2,6 (0,49)	188 2,3 (0,79)	188 -0,2 (0,06)	-0,3 [-0,4; -0,1] < 0,001	366 2,6 (0,49)	327 2,0 (1,01)	327 -0,6 (0,91)
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich der Kortikosteroideinnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein), dem Anti-TNF-Vorbehandlungsstatus (ja/nein) und dem Baseline-Wert der Mayo-Subskala Endoskopie adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); W10: Woche 10										

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) zeigte sich in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung des Werts der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -0,5 [0,04]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -0,2 [0,06]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,3 [-0,4; -0,1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung -0,6 (0,91).

Erhaltungsphase

Anteile an Patienten mit Abheilen der Mukosa – Erhaltungsphase

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Anteile an Patienten mit Abheilen der Mukosa aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population		
	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) OR [95 %-KI] RD [95 %-KI] p-Wert ¹
Auswertung			
Hauptanalysen			
Anteil Patienten mit Mukosaler Heilung zu W52	68 (29,6)	32 (14,1)	2,643 [1,642; 4,256] 0,156 [0,082; 0,229] < 0,001
Anteil Patienten mit endoskopischer Verbesserung zu W52	105 (45,7)	60 (26,4)	2,476 [1,650; 3,716] 0,194 [0,110; 0,277] < 0,001
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen			
Anteil Patienten mit endoskopischer Normalisierung zu W52	56 (24,3)	27 (11,9)	2,484 [1,490; 4,140] 0,126 [0,058; 0,193] 0,0004
Anteil Patienten mit histologischer Remission zu W52	77 (33,5)	37 (16,3)	2,684 [1,703; 4,229] 0,173 [0,096; 0,249] < 0,001
¹⁾ OR, RD, 95 %-KI und zugehöriger p-Wert wurden mit einem CMH-Test bestimmt, der bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein) und der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) adjustiert war. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; RD: absolute Risikodifferenz; W52: Woche 52			

Hauptanalysen

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) hatte mit 29,6 % ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm eine Mukosale Heilung erreicht als im Ozanimod–Placebo-Arm mit 14,1 %. Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,643 [1,642; 4,256] und einer RD [95 %-KI] von 0,156 [0,082; 0,229]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Ebenso hatte zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (45,7 %) eine endoskopische Verbesserung erreicht als im Ozanimod–Placebo-Arm (26,4 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,476 [1,650; 3,716] und einer RD [95 %-KI] von 0,194 [0,110; 0,277]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen

Als Sensitivitäts-/Zusatzanalysen wurden des Weiteren die Anteile an Patienten mit Erreichen einer vollständigen endoskopischen Normalisierung und einer histologischen Remission ausgewertet.

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) hatte ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (24,3 %) eine endoskopische Normalisierung erreicht als im Ozanimod–Placebo-Arm (11,9 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,484 [1,490; 4,140] und einer RD [95 %-KI] von 0,126 [0,058; 0,193]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,0004$).

Ebenso hatte zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (33,5 %) eine histologische Remission erreicht als im Ozanimod–Placebo-Arm (16,3 %). Dies entspricht einer OR [95 %-KI] von 2,684 [1,703; 4,229] und einer RD [95 %-KI] von 0,173 [0,096; 0,249]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Veränderung des endoskopischen Bilds – Erhaltungsphase

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung des endoskopischen Bilds aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population						
Auswertung	Ozanimod–Ozanimod N = 230			Ozanimod–Placebo N = 227			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO)
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹
Hauptanalyse							
Veränderung der Mayo-Subskala Endoskopie nach W52	230 2,6 (0,50)	173 1,2 (1,04)	173 -1,3 (0,09)	226 2,5 (0,50)	122 1,5 (1,01)	122 -1,0 (0,10)	-0,3 [-0,5; -0,1] 0,016
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein), der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) und dem Baseline-Wert der Mayo-Subskala Endoskopie adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); W52: Woche 52							

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) zeigte sich eine stärkere Verbesserung der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,3 [0,09]) als für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: -1,0 [0,10]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von -0,3 [-0,5; -0,1]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,016$).

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS wird die folgende <u>Hauptanalyse</u> dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> Veränderung des Werts der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert nach Woche 10 bzw. nach Woche 52 Die Angabe „Baseline-Wert“ bezieht sich hierbei auch für die Erhaltungsphase auf die Baseline-Erhebung vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und nicht auf den Wert zu Beginn der Erhaltungsphase. Erhebung des Endpunkts Hauptanalyse Die EQ-5D-VAS sollte von allen Patienten zu Woche 0 (Baseline), Woche 10 (Ende der Induktionsphase) und Woche 52 (Ende der Erhaltungsphase) in elektronischer Form ausgefüllt werden. Auf einer einfachen visuellen Analogskala mit einem Wertebereich von 0 bis 100 kennzeichnen die Patienten hierbei graphisch ihren wahrgenommenen allgemeinen Gesundheitszustand, wobei ein Wert von 0 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht. Zur Analyse der Veränderung vom Baseline-Wert wurde ein ANCOVA-Modell verwendet, das bezüglich der für die Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren adjustiert war. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der LSMD. Eine positive LSMD entspricht einem Vorteil von Ozanimod. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen ITT-Population durchgeführt. Imputation Die Analyse erfolgte auf Basis der zum jeweiligen Zeitraum ausgefüllten Fragebögen. Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen.
ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensions - visuelle Analogskala; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; LSMD: Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>)	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Induktionsphase

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population							Kohorte 2 (nicht-randomisiert)		
Auswertung	Ozanimod N = 429			Placebo N = 216			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367		
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)		Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n Mittelwert (SD)
Veränderung der EQ-5D-VAS nach W10	429 54,8 (20,61)	402 67,4 (21,45)	402 12,0 (1,03)	216 54,4 (22,01)	193 59,5 (21,70)	193 4,0 (1,43)	8,0 [4,7; 11,3] < 0,001	367 52,1 (20,94)	338 69,5 (18,80)	338 16,8 (20,63)
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich der Kortikosteroideinnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein), dem Anti-TNF-Vorbehandlungsstatus (ja/nein) und dem Baseline-Wert der EQ-5D-VAS adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensions - visuelle Analogskala; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); TNF: Tumornekrosefaktor; W10: Woche 10										

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) zeigte sich in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 12,0 [1,03]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 4,0 [1,43]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von 8,0 [4,7; 11,3]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung 16,8 (20,63).

Erhaltungsphase

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population						
Auswertung	Ozanimod–Ozanimod N = 230			Ozanimod–Placebo N = 227			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO)
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹
Veränderung der EQ-5D-VAS nach W52	230 57,6 (19,88)	183 79,8 (16,70)	183 21,4 (1,37)	227 54,3 (20,64)	127 73,7 (18,69)	127 15,9 (1,64)	5,4 [1,6; 9,2] 0,005
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein), der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) und dem Baseline-Wert der EQ-5D-VAS adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensions - visuelle Analogskala; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); W52: Woche 52							

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) zeigte sich eine stärkere Verbesserung der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 21,4 [1,37]) als für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 15,9 [1,64]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von 5,4 [1,6; 9,2]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,005$).

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> • Veränderung der SF-36-Summscores vom Baseline-Wert ○ Veränderung des SF-36-Summscores PCS vom Baseline-Wert nach Woche 10 bzw. nach Woche 52 ○ Veränderung des SF-36-Summscores MCS vom Baseline-Wert nach Woche 10 bzw. nach Woche 52 • Veränderung der Werte der acht Dimensionen¹ des SF-36 vom Baseline-Wert nach Woche 10 bzw. nach Woche 52 • Veränderung des Werts des Items zum globalen Gesundheitszustand des SF-36 vom Baseline-Wert nach Woche 10 bzw. nach Woche 52 • Anteil Patienten mit einer Verbesserung der SF-36-Summscores um ≥ 5 Punkte ○ Anteil Patienten mit einer Verbesserung des SF-36-Summscores PCS um ≥ 5 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert nach Woche 10 bzw. nach Woche 52 ○ Anteil Patienten mit einer Verbesserung des SF-36-Summscores MCS um ≥ 5 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert nach Woche 10 bzw. nach Woche 52 Die Angabe „Baseline-Wert“ in obigen Auswertungen bezieht sich auch für die Erhaltungsphase immer auf die Baseline-Erhebung vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und nicht auf den Wert zu Beginn der Erhaltungsphase. Erhebung des Endpunkts Hauptanalysen Der SF-36-Fragebogen (in der aktuellen Version SF-36v2) sollte von allen Patienten zu Woche 0 (Baseline), Woche 10 (Ende der Induktionsphase) und Woche 52 (Ende der Erhaltungsphase) in elektronischer Form ausgefüllt werden. Aus den Angaben der Patienten zu den einzelnen Items wurden die Werte der acht Dimensionen¹ des SF-36 sowie die auf diesen acht Dimensionen basierenden körperlichen und psychischen Summscores PCS und MCS bestimmt. Der mögliche Wertebereich der Dimensionen liegt jeweils zwischen 0 und 100 Punkten, wobei ein höherer Wert einem besseren Zustand des Patienten entspricht. Als MID für die Summscores PCS und MCS wurde jeweils eine Veränderung um 5 Punkte herangezogen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3). Das Item zum globalen Gesundheitszustand, das zusätzlich separat dargestellt wird, hat fünf Antwortmöglichkeiten, resultierend in einem möglichen Wertebereich von 1,0 bis 5,0 Punkten. Zur Analyse der Veränderung der verschiedenen Scores bzw. Werte vom Baseline-Wert wurde ein ANCOVA-Modell verwendet, das bezüglich der für die Randomisierung spezifizierten Stratifikationsfaktoren adjustiert war. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt auf Grundlage der LSMD. In allen dargestellten Auswertungen entspricht eine positive LSMD einem Vorteil für Ozanimod.

Bei der Auswertung der Anteile an Patienten mit einer Verbesserung der SF-36-Summscores PCS bzw. MCS um ≥ 5 Punkte wurde ein Chi-Quadrat-Test zur Bewertung der statistischen Signifikanz herangezogen; die Angabe des Behandlungsunterschieds erfolgt in Form der RD.

Zugrundeliegende Auswertungspopulation

Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen ITT-Population durchgeführt.

Imputation

Sofern ein Patient mindestens 50 % der Items innerhalb einer Dimension¹ des SF-36 ausgefüllt hatte, wurden fehlende Werte durch den Mittelwert der nicht-fehlenden Werte dieser Dimension ersetzt. Andernfalls wurde die Dimension als fehlend gewertet. Im Falle des Fehlens mindestens einer Dimension erfolgte keine Bestimmung der Summscores PCS und MCS. Sonstige Ersetzungen, z. B. fehlender Fragebögen, wurden nicht vorgenommen.

- ¹⁾ Die acht Dimensionen des SF-36 sind: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden.

ANCOVA: Kovarianz-Analyse (*analysis of covariance*); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: *Intention-to-treat*; LSMD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least squares mean difference*); MCS: Psychischer Summscore (*mental composite score*); MID: Klinische Relevanzschwelle (*minimal important difference*); OR: Odds Ratio; PCS: Körperlicher Summscore (*physical composite score*); RD: absolute Risikodifferenz; SF-36: *Short form (36) health survey*

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Induktionsphase**Veränderung der Dimensionen und Summenscores des SF-36 – Induktionsphase**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Veränderung der Dimensionen und Summenscores des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population							Kohorte 2 (nicht-randomisiert)		
	Ozanimod N = 429			Placebo N = 216			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367		
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)		Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n Mittelwert (SD)
Auswertung										
Veränderung der Summenscores des SF-36 nach W10										
PCS	429 40,94 (8,698)	403 46,59 (8,447)	403 5,31 (0,398)	216 41,43 (7,860)	193 44,05 (9,222)	193 2,36 (0,553)	2,95 [1,68; 4,22] < 0,001	367 40,49 (8,364)	338 47,93 (8,035)	338 7,18 (7,751)
MCS	429 39,55 (12,038)	403 44,70 (11,727)	403 5,42 (0,540)	216 38,34 (12,540)	193 42,68 (11,864)	193 4,00 (0,750)	1,42 [-0,30; 3,15] 0,105	367 38,60 (11,881)	338 45,50 (11,140)	338 6,63 (11,422)
Veränderung der Dimensionen des SF-36 nach W10										
Körperliche Funktions- fähigkeit	429 70,42 (22,975)	403 80,06 (20,399)	403 8,94 (0,940)	216 72,11 (21,264)	193 76,66 (21,671)	193 4,38 (1,306)	4,57 [1,57; 7,56] 0,003	367 68,66 (22,811)	338 83,27 (19,698)	338 13,91 (21,283)

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

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population							Kohorte 2 (nicht-randomisiert)		
Auswertung	Ozanimod N = 429			Placebo N = 216			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367		
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)		Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n Mittelwert (SD)
Körperliche Rollenfunktion	429 50,67 (27,020)	403 67,03 (25,966)	403 16,16 (1,264)	216 50,41 (25,924)	193 59,97 (27,902)	193 8,88 (1,755)	7,28 [3,26; 11,30] < 0,001	367 48,40 (25,478)	338 70,32 (24,776)	338 21,69 (25,898)
Körperlicher Schmerz	429 52,91 (23,052)	403 69,69 (24,790)	403 16,16 (1,261)	216 52,60 (22,869)	193 62,21 (27,248)	193 8,59 (1,752)	7,56 [3,55; 11,58] < 0,001	367 51,63 (23,867)	338 73,54 (23,092)	338 20,72 (24,805)
Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	429 40,41 (19,305)	403 50,03 (19,995)	403 9,33 (0,845)	216 40,06 (19,925)	193 45,39 (19,997)	193 4,74 (1,174)	4,60 [1,90; 7,29] < 0,001	367 39,82 (18,314)	338 51,36 (18,673)	338 11,20 (16,917)
Vitalität	429 39,76 (21,644)	403 53,46 (21,469)	403 13,56 (1,086)	216 38,63 (22,699)	193 47,80 (24,357)	193 8,32 (1,509)	5,24 [1,78; 8,70] 0,003	367 39,12 (21,339)	338 56,88 (21,241)	338 17,33 (21,724)
Soziale Funktions- fähigkeit	429 55,54 (25,648)	403 71,40 (24,818)	403 15,90 (1,257)	216 53,53 (27,935)	193 63,60 (28,606)	193 8,83 (1,748)	7,07 [3,06; 11,07] < 0,001	367 53,20 (26,907)	338 72,56 (25,597)	338 18,42 (27,442)

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

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population							Kohorte 2 (nicht-randomisiert)		
Auswertung	Ozanimod N = 429			Placebo N = 216			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹	Ozanimod N = 367		
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)		Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 10: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n Mittelwert (SD)
Emotionale Rollenfunktion	429 66,63 (27,248)	403 75,08 (25,377)	403 9,01 (1,184)	216 64,78 (28,199)	193 73,53 (25,937)	193 8,07 (1,645)	0,94 [-2,83; 4,71] 0,624	367 64,62 (27,062)	338 77,91 (24,634)	338 12,45 (25,617)
Psychisches Wohlbefinden	429 58,69 (20,945)	403 67,64 (20,211)	403 9,21 (0,942)	216 57,48 (21,480)	193 63,50 (20,806)	193 5,71 (1,308)	3,50 [0,50; 6,51] 0,022	367 56,76 (20,485)	338 68,85 (18,541)	338 11,85 (20,252)
Veränderung des Items zum globalen Gesundheitszustand nach W10										
Item zum globalen Gesundheits- zustand	429 2,27 (1,040)	403 2,98 (1,102)	403 0,72 (0,054)	216 2,28 (1,058)	193 2,61 (1,106)	193 0,34 (0,075)	0,38 [0,21; 0,55] < 0,001	367 2,29 (1,033)	338 3,19 (1,001)	338 0,86 (1,111)
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich der Kortikosteroideinnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein), dem Anti-TNF-Vorbehandlungsstatus (ja/nein) und dem Baseline-Wert des jeweils betrachteten Summenscores bzw. Dimension bzw. Items adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrat (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); MCS: Psychischer Summenscore (<i>mental composite score</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; PCS: Körperlicher Summenscore (<i>physical composite score</i>); SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SF-36: <i>Short form (36) health survey</i> ; TNF: Tumornekrosefaktor; W10: Woche 10										

Die Auswertung der Veränderung der anhand des SF-36 gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand der beiden Summenscores PCS und MCS, anhand der acht Dimensionen des SF-36 und anhand des einzelnen Items zum globalen Gesundheitszustand.

Veränderung der Summenscores des SF-36

Zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) zeigte sich im Summenscore PCS in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 5,31 [0,398]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 2,36 [0,553]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von 2,95 [1,68; 4,22]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung des PCS 7,18 (7,751).

Im Summenscore MCS zeigte sich zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) in der randomisierten Kohorte 1 eine numerisch stärkere Verbesserung vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 5,42 [0,540]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 4,00 [0,750]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von 1,42 [-0,30; 3,15]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,105$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung des MCS 6,63 (11,422).

Veränderung der Dimensionen des SF-36

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der randomisierten Kohorte 1 bezüglich der Veränderung vom Baseline-Wert nach Woche 10 lagen für sieben der acht Dimensionen des SF-36 vor, allesamt zu Gunsten von Ozanimod. Diese Dimensionen sind im Folgenden jeweils mit LSMD [95 %-KI] und p-Wert (bestimmt aus einem adjustierten ANCOVA-Modell) aufgelistet: Körperliche Funktionsfähigkeit (4,57 [1,57; 7,56]; $p = 0,003$), Körperliche Rollenfunktion (7,28 [3,26; 11,30]; $p < 0,001$), Körperlicher Schmerz (7,56 [3,55; 11,58]; $p < 0,001$), Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (4,60 [1,90; 7,29]; $p < 0,001$), Vitalität (5,24 [1,78; 8,70]; $p = 0,003$), Soziale Funktionsfähigkeit (7,07 [3,06; 11,07]; $p < 0,001$) und Psychisches Wohlbefinden (3,50 [0,50; 6,51]; $p = 0,022$).

Für die Domäne Emotionale Rollenfunktion lag eine numerisch stärkere Verbesserung im Ozanimod-Arm vor, die jedoch statistisch nicht signifikant war ($p = 0,624$).

Für Details zum nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 sei auf obige Tabelle 4-53 verwiesen.

Veränderung des Items zum globalen Gesundheitszustand

Auch für das einzelne Item zum globalen Gesundheitszustand zeigte sich zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) in der randomisierten Kohorte 1 eine stärkere Verbesserung vom

Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 0,72 [0,054]) als für Patienten im Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 0,34 [0,075]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von 0,38 [0,21; 0,55]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 betrug der Mittelwert (SD) der Veränderung 0,86 (1,111).

Responderanalysen zu den Summenscores des SF-36 – Induktionsphase

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Responderanalysen zu den Summenscores des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-Population		
	Ozanimod n/N (%)	Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) RD p-Wert ¹
Auswertung			
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores PCS nach W10 um ≥ 5 Punkte	196/403 (48,64)	65/193 (33,68)	0,150 0,0006
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores MCS nach W10 um ≥ 5 Punkte	184/403 (45,66)	83/193 (43,01)	0,027 0,5432
¹⁾ p-Wert bestimmt anhand eines Chi-Quadrat-Tests. ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MCS: Psychischer Summenscore (<i>mental composite score</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; PCS: Körperlicher Summenscore (<i>physical composite score</i>); RD: absolute Risikodifferenz; W10: Woche 10			

Neben den oben dargestellten Auswertungen zur Veränderung des SF-36 vom Baseline-Wert wurden auch Analysen des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Summenscores PCS und MCS um ≥ 5 Punkte durchgeführt.

Eine Verbesserung des Summenscores PCS um ≥ 5 Punkte zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) hatte in der randomisierten Kohorte 1 ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod-Arm (48,64 %) erreicht als im Placebo-Arm (33,68 %). Dies entspricht einer RD von 0,150. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,0006$).

Eine Verbesserung des Summenscores MCS um ≥ 5 Punkte zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) hatten in der randomisierten Kohorte 1 45,66 % der Patienten im Ozanimod-Arm und 43,01 % der Patienten im Placebo-Arm erreicht. Dies entspricht einer RD von 0,027. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,5432$).

Erhaltungsphase**Veränderung der Dimensionen und Summenscores des SF-36 – Erhaltungsphase**

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung der Dimensionen und Summenscores des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population						
Auswertung	Ozanimod–Ozanimod N = 230			Ozanimod–Placebo N = 227			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO)
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹
Veränderung der Summenscores des SF-36 nach W52							
PCS	230 40,98 (8,715)	183 51,63 (7,475)	183 9,64 (0,597)	227 41,37 (8,124)	127 50,00 (7,755)	127 7,60 (0,719)	2,04 [0,39; 3,68] 0,016
MCS	230 39,79 (12,176)	183 49,76 (10,808)	183 9,90 (0,803)	227 39,91 (11,814)	127 48,85 (9,886)	127 9,02 (0,968)	0,89 [-1,33; 3,10] 0,432
Veränderung der Dimensionen des SF-36 nach W52							
Körperliche Funktions- fähigkeit	230 68,89 (23,715)	183 89,23 (17,912)	183 18,34 (1,383)	227 71,06 (20,977)	127 86,57 (17,714)	127 14,75 (1,666)	3,59 [-0,22; 7,41] 0,065
Körperliche Rollenfunktion	230 52,04 (26,570)	183 81,56 (21,374)	183 28,76 (1,769)	227 51,02 (24,059)	127 76,13 (23,030)	127 23,37 (2,132)	5,39 [0,51; 10,26] 0,031

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

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population						
Auswertung	Ozanimod–Ozanimod N = 230			Ozanimod–Placebo N = 227			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO)
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹
Körperlicher Schmerz	230 53,28 (22,948)	183 82,90 (21,848)	183 26,57 (1,747)	227 53,98 (22,821)	127 81,80 (22,347)	127 24,22 (2,108)	2,35 [-2,47; 7,17] 0,338
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	230 40,93 (20,131)	183 62,13 (20,806)	183 20,45 (1,405)	227 42,17 (18,694)	127 56,83 (17,305)	127 14,19 (1,691)	6,26 [2,39; 10,13] 0,002
Vitalität	230 40,76 (22,231)	183 66,22 (21,017)	183 24,12 (1,647)	227 40,97 (21,183)	127 63,68 (19,978)	127 21,26 (1,986)	2,86 [-1,68; 7,40] 0,216
Soziale Funktionsfähigkeit	230 56,09 (25,372)	183 83,67 (21,389)	183 25,60 (1,766)	227 56,50 (25,932)	127 80,91 (22,703)	127 22,16 (2,127)	3,44 [-1,43; 8,31] 0,166
Emotionale Rollenfunktion	230 66,67 (26,249)	183 85,34 (21,782)	183 18,16 (1,635)	227 68,65 (27,049)	127 84,32 (20,239)	127 16,75 (1,973)	1,41 [-3,10; 5,92] 0,538
Psychisches Wohlbefinden	230 58,65 (21,447)	183 75,93 (18,604)	183 17,46 (1,383)	227 58,08 (20,279)	127 73,43 (17,477)	127 15,29 (1,667)	2,17 [-1,65; 5,98] 0,264

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

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population						
Auswertung	Ozanimod–Ozanimod N = 230			Ozanimod–Placebo N = 227			Behandlungseffekt (OZA vs. PBO)
	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	Baseline: n Mittelwert (SD)	Woche 52: n Mittelwert (SD)	Veränderung: n LS-Mittelwert ¹ (SE)	LSMD [95 %-KI] p-Wert ¹
Veränderung des Items zum globalen Gesundheitszustand nach W52							
Item zum globalen Gesundheitszustand	230 2,37 (1,066)	183 3,74 (1,004)	183 1,40 (0,080)	227 2,31 (1,003)	127 3,41 (0,996)	127 1,08 (0,097)	0,32 [0,09; 0,54] 0,005
¹⁾ LS-Mittelwert für die Veränderung vom Baseline-Wert, LSMD mit 95 %-KI und p-Wert wurden mit einem ANCOVA-Modell bestimmt, das bezüglich dem Remissionsstatus zu Woche 10 (ja/nein), der Kortikosteroideinnahme zu Woche 10 (ja/nein) und dem Baseline-Wert des jeweils betrachteten Summenscores bzw. Dimension bzw. Items adjustiert war. ANCOVA: Kovarianz-Analyse (<i>analysis of covariance</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste-Quadrate (<i>least squares</i>); LSMD: LS-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); MCS: Psychischer Summenscore (<i>mental composite score</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; PCS: Körperlicher Summenscore (<i>physical composite score</i>); SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SF-36: <i>Short form (36) health survey</i> ; W52: Woche 52							

Die Auswertung der Veränderung der anhand des SF-36 gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand der beiden Summenscores PCS und MCS, anhand der acht Dimensionen des SF-36 und anhand des einzelnen Items zum globalen Gesundheitszustand.

Veränderung der Summenscores des SF-36

Zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) zeigte sich im Summenscore PCS eine stärkere Verbesserung vom Baseline-Wert für den Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 9,64 [0,597]) als für den Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 7,60 [0,719]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von 2,04 [0,39; 3,68]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,016$).

Im Summenscore MCS zeigten sich zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) vergleichbare Veränderungen vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 9,90 [0,803]) und für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 9,02 [0,968]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von 0,89 [-1,33; 3,10]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,432$).

Veränderung der Dimensionen des SF-36

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den re-randomisierten Behandlungsgruppen Ozanimod–Ozanimod und Ozanimod–Placebo bezüglich der Veränderung vom Baseline-Wert nach Woche 52 lagen für die Dimensionen Körperliche Rollenfunktion (LSMD [95 %-KI]: 5,39 [0,51; 10,26]; $p = 0,031$ [bestimmt aus einem adjustierten ANCOVA-Modell]) und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (6,26 [2,39; 10,13]; $p = 0,002$) vor, jeweils zu Gunsten von Ozanimod. Für die übrigen sechs Dimensionen lagen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

Veränderung des Items zum globalen Gesundheitszustand

Für das einzelne Item zum globalen Gesundheitszustand zeigte sich zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) eine stärkere Verbesserung vom Baseline-Wert für Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 1,4 [0,080]) als für Patienten im Ozanimod–Placebo-Arm (LS-Mittelwert [SE]: 1,08 [0,097]). Anhand eines adjustierten ANCOVA-Modells ergab sich eine LSMD [95 %-KI] von 0,32 [0,09; 0,54]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,005$).

Responderanalysen zu den Summenscores des SF-36 – Erhaltungsphase

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Responderanalysen zu den Summenscores des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-Population		
	Ozanimod– Ozanimod n/N (%)	Ozanimod– Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt (OZA vs. PBO) RD p-Wert ¹
Auswertung			
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores PCS nach W52 um ≥ 5 Punkte	127/183 (69,40)	73/127 (57,48)	0,119 0,0310
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores MCS nach W52 um ≥ 5 Punkte	107/183 (58,47)	73/127 (57,48)	0,010 0,8621
¹⁾ p-Wert bestimmt anhand eines Chi-Quadrat-Tests. ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MCS: Psychischer Summenscore (<i>mental composite score</i>); OZA: Ozanimod; PBO: Placebo; PCS: Körperlicher Summenscore (<i>physical composite score</i>); RD: absolute Risikodifferenz; W52: Woche 52			

Neben den oben dargestellten Auswertungen zur Veränderung des SF-36 vom Baseline-Wert wurden auch Analysen des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der Summenscores PCS und MCS um ≥ 5 Punkte durchgeführt.

Eine Verbesserung des Summenscores PCS um ≥ 5 Punkte zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) hatte ein höherer Anteil an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (69,40 %) erreicht als im Ozanimod–Placebo-Arm (57,48 %). Dies entspricht einer RD von 0,119. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,0310$).

Eine Verbesserung des Summenscores MCS um ≥ 5 Punkte zum Ende der Erhaltungsphase (Woche 52) hatten vergleichbare Anteile an Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm (58,47 %) und im Ozanimod–Placebo-Arm (57,48 %) erreicht. Dies entspricht einer RD von 0,010. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,8621$).

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktionsphase:</i> - Anteil Patienten mit mindestens einem UE im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dosis in der Erhaltungsphase <i>Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit mindestens einem UE im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Zeitpunkt der Safety-Follow-up-Visite (90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis). Zudem werden die folgenden <u>Sensitivitäts-/Zusatzanalysen</u> ergänzend zu den Hauptanalysen dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> - Differenzierung nach SOC, für die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem der Behandlungsarme ein UE auftrat - Differenzierung nach PT, die bei ≥ 2 % der Patienten in mindestens einem der Behandlungsarme auftraten Die Darstellung der Analysen erfolgt rein deskriptiv. Erhebung des Endpunkts Hauptanalysen Ein UE war definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Prüf- oder Kontrollpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein UE kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation oder mit den Prozeduren des Studienprotokolls steht. Jede Verschlechterung (d. h. jede klinisch signifikante und nachteilige Veränderung von Intensität und/oder Frequenz) einer vorbestehenden Erkrankung oder eines vorbestehenden Symptoms wird ebenfalls als UE gewertet. Die Überwachung auf UE erfolgte über den gesamten Studienverlauf; die Prüfarzte befragten die Patienten hierzu bei jeder Untersuchung (einschließlich der letzten Studienuntersuchung), ob bei ihnen ein unvorhergesehenes medizinisches Ereignis aufgetreten war. Sämtliche UE wurden im eCRF mit einer kurzen Beschreibung des Ereignisses, der Schwere, dem Zeitpunkt des Auftretens, der Dauer, etwaigen Maßnahmen, dem Ausgang sowie einer Einschätzung des Prüfarztes zum Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert. UE sollten auch dann aufgezeichnet werden, wenn kein Zusammenhang zur Studienmedikation vermutet wurde. Die Aufzeichnung der UE erfolgte vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der Safety-Follow-up-Visite (90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis). Krankheitsrückfälle der CU und damit in Verbindung stehende Symptome wurden im Rahmen von Studienendpunkten erhoben und daher nicht als UE aufgezeichnet, es sei denn, sie erfüllten die Kriterien für ein SUE (vgl. Tabelle 4-61 zu SUE).

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt wie oben angegeben eine Differenzierung der UE nach SOC bzw. PT entsprechend MedDRA, Version 22.1. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen Safety-Population durchgeführt. Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen.
CU: Colitis ulcerosa; eCRF: elektronische Patientenakte (<i>electronic case report form</i>); MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); 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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Induktionsphase

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Hauptanalyse – Gesamtrate			
Anteil Patienten mit mindestens einem UE	172 (40,1)	82 (38,0)	146 (39,8)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen			
Differenzierung nach SOC , für die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Behandlungsarme ein UE auftrat			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (10,7)	25 (11,6)	46 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (9,6)	20 (9,3)	38 (10,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (7,5)	10 (4,6)	9 (2,5)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (7,0)	11 (5,1)	16 (4,4)
Untersuchungen	25 (5,8)	7 (3,2)	21 (5,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	25 (5,8)	11 (5,1)	11 (3,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (5,1)	13 (6,0)	17 (4,6)
Differenzierung nach PT , die bei ≥ 2 % der Patienten in einem der Behandlungsarme auftraten			
Anämie	18 (4,2)	12 (5,6)	16 (4,4)
Nasopharyngitis	15 (3,5)	3 (1,4)	10 (2,7)
Kopfschmerzen	14 (3,3)	4 (1,9)	10 (2,7)
Übelkeit	12 (2,8)	3 (1,4)	3 (0,8)
Alaninaminotransferase erhöht	11 (2,6)	0	6 (1,6)
Fieber	11 (2,6)	3 (1,4)	2 (0,5)
Arthralgie	10 (2,3)	3 (1,4)	5 (1,4)
Kolitis ulcerosa	6 (1,4)	5 (2,3)	9 (2,5)
Infektion der oberen Atemwege	5 (1,2)	1 (0,5)	8 (2,2)
Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet.			
ITT: Intention-to-treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Hauptanalyse - Gesamtrate

Die Gesamtrate der UE war in der Induktionsphase in allen Behandlungsarmen vergleichbar. Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) war in der randomisierten Kohorte 1 bei 172 Patienten (40,1 %) im Ozanimod-Arm und bei 82 Patienten (38,0 %) im Placebo-Arm mindestens ein UE aufgetreten.

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 war bei 146 Patienten (39,8 %) mindestens ein UE aufgetreten.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach SOC und PT

Im Ozanimod-Arm traten am häufigsten UE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (10,7 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (9,6 %) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (7,5 %) auf. Die häufigsten SOC im Placebo-Arm waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (11,6 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (9,3 %) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (6,0 %). Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 waren die häufigsten SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (12,5 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (10,4 %) und „Untersuchungen“ (5,7 %).

Die häufigsten PT im Ozanimod-Arm waren „Anämie“ (4,2 %), „Nasopharyngitis“ (3,5 %) und „Kopfschmerzen“ (3,3 %). Im Placebo-Arm war ebenfalls „Anämie“ (5,6 %) das häufigste PT, gefolgt von „Kolitis ulcerosa“ (2,3 %) und „Kopfschmerzen“ (1,9 %). Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 wurden die PT „Anämie“ (4,4 %), „Nasopharyngitis“ (2,7 %) und „Kopfschmerzen“ (2,7 %) am häufigsten berichtet.

Erhaltungsphase

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-/Safety-Population	
	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)
Auswertung		
Hauptanalyse – Gesamtrate		
Anteil Patienten mit mindestens einem UE	113 (49,1)	83 (36,6)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen		
Differenzierung nach SOC , für die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Behandlungsarme ein UE auftrat		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (23,0)	27 (11,9)
Untersuchungen	26 (11,3)	9 (4,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (11,7)	25 (11,0)

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-/Safety-Population	
Auswertung	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (7,0)	4 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (6,1)	15 (6,6)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (6,1)	5 (2,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (5,7)	11 (4,8)
Differenzierung nach PT , die bei ≥ 2 % der Patienten in einem der Behandlungsarme auftraten		
Alaninaminotransferase erhöht	11 (4,8)	1 (0,4)
Kopfschmerzen	8 (3,5)	1 (0,4)
Arthralgie	7 (3,0)	6 (2,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7 (3,0)	1 (0,4)
Nasopharyngitis	7 (3,0)	4 (1,8)
Ödem peripher	6 (2,6)	0
Herpes zoster	5 (2,2)	1 (0,4)
Infektion der oberen Atemwege	2 (0,9)	4 (1,8)
Erbrechen	2 (0,9)	2 (0,9)
Abdominalschmerz	1 (0,4)	1 (0,4)
Kolitis ulcerosa	1 (0,4)	10 (4,4)
Obstipation	1 (0,4)	1 (0,4)
Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet. ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis		

Hauptanalyse - Gesamtrate

Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Ende der 90-tägigen Safety-Follow-up-Phase war bei 113 Patienten (49,1 %) im Ozanimod–Ozanimod-Arm und bei 83 Patienten (36,6 %) im Ozanimod–Placebo-Arm mindestens ein UE aufgetreten. Demnach ist die Gesamtrate der UE in der Erhaltungsphase unter Ozanimod-Behandlung etwas höher als unter Placebo. Ein hoher Anteil an den UE, die unter Ozanimod häufiger berichtet wurden, entfällt jedoch auf reine Laborparameter (SOC „Untersuchungen“: 11,3 %; siehe unten), die nicht patientenrelevant sind.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach SOC und PT

Im Ozanimod–Ozanimod-Arm traten am häufigsten UE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (23,0 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (11,7 %) und

„Untersuchungen“ (11,3 %) auf. Die häufigsten SOC im Ozanimod–Placebo-Arm waren ebenfalls „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (11,9 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (11,0 %), gefolgt von „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (6,6 %).

Die häufigsten PT im Ozanimod–Ozanimod-Arm waren „Alaninaminotransferase erhöht“ (4,8 %), „Kopfschmerzen“ (3,5 %) sowie „Arthralgie“, „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“ und „Nasopharyngitis“ (jeweils 3,0 %). Im Ozanimod–Placebo-Arm war „Kolitis ulcerosa“ (4,4 %) das häufigste PT, gefolgt von „Arthralgie“ (2,6 %) sowie „Nasopharyngitis“ und „Infektion der oberen Atemwege“ (jeweils 1,8 %).

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.10 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktionsphase:</i> - Anteil Patienten mit mindestens einem SUE im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dosis in der Erhaltungsphase <i>Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit mindestens einem SUE im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Zeitpunkt der Safety-Follow-up-Visite (90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis). Zudem werden die folgenden <u>Sensitivitäts-/Zusatzanalysen</u> ergänzend zu den Hauptanalysen dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> - Differenzierung nach SOC und PT, für die in mindestens einem der Behandlungsarme bei ≥ 2 Patienten ein SUE auftrat Die Darstellung der Analysen erfolgt rein deskriptiv. Erhebung des Endpunkts Hauptanalysen Ein SUE war jegliches UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: - Es ist tödlich - Es ist lebensbedrohlich. - Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts. - Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung. - Es führt zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler. Des Weiteren konnten Ereignisse, die aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellten, als SUE gewertet werden, z. B. wenn sie eine medizinische Intervention erforderlich machten, um eines der vorgenannten Kriterien zu vermeiden. Zur Definition von UE, siehe Tabelle 4-57. Krankheitsrückfälle der CU und damit in Verbindung stehende Symptome, die die Kriterien für ein SUE erfüllten, wurden in der Studie als SUE erfasst und sind somit von den hier beschriebenen Analysen umfasst. Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt wie oben angegeben eine Differenzierung der SUE nach SOC und PT entsprechend MedDRA, Version 22.1. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen Safety-Population durchgeführt. Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen.

CU: Colitis ulcerosa; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: Bevorzugte Bezeichnung (*Preferred Term*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Induktionsphase

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Hauptanalyse – Gesamtrate			
Anteil Patienten mit mindestens einem SUE	17 (4,0)	7 (3,2)	23 (6,3)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen			
Differenzierung nach SOC und PT , für die bei ≥ 2 Patienten in einem der Behandlungsarme ein SUE auftrat			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (1,6)	5 (2,3)	11 (3,0)
Kolitis ulcerosa	6 (1,4)	4 (1,9)	9 (2,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (0,9)	0	1 (0,3)
Anämie	4 (0,9)	0	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (0,9)	1 (0,5)	6 (1,6)
Appendizitis	1 (0,2)	0	2 (0,5)
Gastroenteritis	0	0	2 (0,5)
Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet. ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Hauptanalyse - Gesamtrate

In der Induktionsphase traten SUE insgesamt selten und mit vergleichbarer Häufigkeit im Ozanimod- und Placebo-Arm auf. Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) war in der randomisierten Kohorte 1 bei 17 Patienten (4,0 %) im Ozanimod-Arm und bei sieben Patienten (3,2 %) im Placebo-Arm mindestens ein SUE aufgetreten.

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 war bei 23 Patienten (6,3 %) mindestens ein SUE aufgetreten.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach SOC und PT

Im Ozanimod-Arm traten SUE nur in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (sieben Patienten; 1,6 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (vier Patienten; 0,9 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (vier Patienten; 0,9 %) bei mehr als einem Patienten auf. Im Placebo-Arm wurden SUE nur in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (fünf Patienten; 2,3 %) für mehr als einen Patienten berichtet. Im nicht-

randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 traten SUE nur in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (elf Patienten; 3,0 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (sechs Patienten; 1,6 %) bei mehr als einem Patienten auf.

Die PT im Ozanimod-Arm, die bei mehr als einem Patienten auftraten, waren „Kolitis ulcerosa“ (sechs Patienten, 1,4 %) und „Anämie“ (vier Patienten, 0,9 %). Für alle vier Patienten, für die im Ozanimod-Arm Anämie als SUE berichtet wurde, lagen bereits zur Baseline Laborwerte mit Anzeichen einer bestehenden Anämie vor, sodass ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als unwahrscheinlich eingeschätzt wurde. Im Placebo-Arm trat nur das PT „Kolitis ulcerosa“ (vier Patienten; 1,9 %) bei mehr als einem Patienten auf. Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 wurden die PT „Kolitis ulcerosa“ (neun Patienten; 2,5 %), „Appendizitis“ (zwei Patienten; 0,5 %) und „Gastroenteritis“ (zwei Patienten; 0,5 %) für mehr als einen Patienten als SUE berichtet.

Erhaltungsphase

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-/Safety-Population	
Auswertung	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)
Hauptanalyse – Gesamtrate		
Anteil Patienten mit mindestens einem SUE	12 (5,2)	18 (7,9)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen		
Differenzierung nach SOC und PT , für die bei ≥ 2 Patienten in einem der Behandlungsarme ein SUE auftrat		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,9)	10 (4,4)
Kolitis ulcerosa	1 (0,4)	9 (4,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,9)	4 (1,8)
Komplizierte Appendizitis	0	2 (0,9)
Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet. ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Hauptanalyse - Gesamtrate

In der Erhaltungsphase waren SUE im Ozanimod–Ozanimod-Arm geringfügig seltener als im Ozanimod–Placebo-Arm. Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Ende der 90-tägigen Safety-Follow-up-Phase war bei 12 Patienten (5,2 %) im Ozanimod–Ozanimod-Arm und bei 18 Patienten (7,9 %) im Ozanimod–Placebo-Arm mindestens ein SUE aufgetreten.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach SOC und PT

Im Ozanimod–Ozanimod-Arm traten SUE nur in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (0,9 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (0,9 %) bei mehr als einem Patienten auf. Im Ozanimod–Placebo-Arm wurden SUE ebenfalls nur in diesen SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (4,4 %) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (1,8 %) für mehr als einen Patienten berichtet.

Kein PT trat im Ozanimod–Ozanimod-Arm als SUE bei mehr als einem Patienten auf. Im Ozanimod–Placebo-Arm wurde das PT „Kolitis ulcerosa“ bei neun Patienten (4,0 %) als SUE und das PT „Komplizierte Appendizitis“ bei zwei Patienten (0,9 %) berichtet.

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.11 Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Schwere unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktionsphase:</i> - Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dosis in der Erhaltungsphase <i>Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Zeitpunkt der Safety-Follow-up-Visite (90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis). Zudem werden die folgenden <u>Sensitivitäts-/Zusatzanalysen</u> ergänzend zu den Hauptanalysen dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> - Differenzierung nach SOC und PT Die Darstellung der Analysen erfolgt rein deskriptiv. Erhebung des Endpunkts Hauptanalysen Schwere UE waren definiert als jegliches UE mit einer Intensität, die es dem Patienten nicht mehr erlaubte zu arbeiten oder seinen üblichen Aktivitäten nachzugehen (zur Definition der UE siehe Tabelle 4-2). Schwere UE entsprechen in ihrer Intensität in etwa Grad 3 der CTCAE-Klassifikation. Die Einstufung der Intensität eines UE erfolgte durch den Prüfarzt. Zur Definition von UE, siehe Tabelle 4-57. Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt eine Differenzierung der schweren UE nach SOC und PT entsprechend MedDRA, Version 22.1. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen Safety-Population durchgeführt. Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); 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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere unerwünschte Ereignisse 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Induktionsphase

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Hauptanalyse – Gesamtrate			
Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE	14 (3,3)	4 (1,9)	14 (3,8)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen			
Differenzierung nach SOC			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1,4)	4 (1,9)	6 (1,6)

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (0,9)	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,7)	0	0
Augenerkrankungen	1 (0,2)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,2)	0	4 (1,1)
Untersuchungen	1 (0,2)	0	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,2)	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,2)	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,2)	0	1 (0,3)
Herzerkrankungen	0	0	2 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	1 (0,3)
Differenzierung nach PT			
Kolitis ulcerosa	3 (0,7)	2 (0,9)	6 (1,6)
Flatulenz	1 (0,2)	0	0
Gastritis	1 (0,2)	0	0
Übelkeit	1 (0,2)	0	0
Abdominalschmerz	0	1 (0,5)	0
Kolondysplasie	0	1 (0,5)	0
Kopfschmerzen	3 (0,7)	0	0
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,2)	0	0
Migräne	1 (0,2)	0	0
Spannungskopfschmerz	1 (0,2)	0	0
Anämie	3 (0,7)	0	0
Photophobie	1 (0,2)	0	0
Appendizitis	1 (0,2)	0	2 (0,5)
Gastroenteritis	0	0	1 (0,3)
Pneumonie grippal	0	0	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,2)	0	0
Respiratorisches Synzytial Virus-Test positiv	0	0	1 (0,3)
Arthralgie	1 (0,2)	0	0
Myalgie	1 (0,2)	0	0

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Nephrolithiasis	1 (0,2)	0	0
Asthma	1 (0,2)	0	0
Akutes Atemnotsyndrom	0	0	1 (0,3)
Angina pectoris	0	0	1 (0,3)
Stenose der Koronararterie	0	0	1 (0,3)
Fieber	0	0	1 (0,3)
Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet. ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Hauptanalyse - Gesamtrate

Schwere UE traten in der Induktionsphase in allen Behandlungsarmen nur selten auf. Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) war in der randomisierten Kohorte 1 bei 14 Patienten (3,3 %) im Ozanimod-Arm und bei vier Patienten (1,9 %) im Placebo-Arm mindestens ein schweres UE aufgetreten.

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 war bei 14 Patienten (3,8 %) mindestens ein schweres UE aufgetreten.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach SOC und PT

Im Ozanimod-Arm traten schwere UE am häufigsten in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (1,4 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (0,9 %) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (0,7 %) auf. Im Placebo-Arm wurden schwere UE nur in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (1,9 %) berichtet. Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 traten schwere UE am häufigsten in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (1,6 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (1,1 %) und „Herzerkrankungen“ (0,5 %) auf.

Die häufigsten PT im Ozanimod-Arm waren „Kolitis ulcerosa“ (0,7 %), „Kopfschmerzen“ (0,7 %) und „Anämie“ (0,7 %). Im Placebo-Arm traten „Kolitis ulcerosa“ (0,9 %), „Abdominalschmerz“ (0,5 %) und „Kolondysplasie“ (0,5 %) als schwere UE auf. Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 wurden am häufigsten die PT „Kolitis ulcerosa“ (1,6 %) und Appendizitis (0,5 %) als schwere UE berichtet; sonstige PT traten jeweils bei höchstens einem Patienten auf.

Erhaltungsphase

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-/Safety-Population	
	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)
Auswertung		
Hauptanalyse – Gesamtrate		
Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE	9 (3,9)	9 (4,0)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen		
Differenzierung nach SOC		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,9)	3 (1,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	4 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,4)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,4)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,4)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	2 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,4)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (0,4)
Differenzierung nach PT		
<i>Clostridium difficile</i> -Infektion	1 (0,4)	0
Gastroenteritis durch Norovirus	1 (0,4)	0
Appendizitis	0	1 (0,4)
Komplizierte Appendizitis	0	2 (0,9)
Anämie	1 (0,4)	0
Proktitis ulzerös	1 (0,4)	0
Kolitis ulcerosa	0	4 (1,8)
Ödem peripher	1 (0,4)	0
Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien	1 (0,4)	0
Schmerz in einer Extremität	1 (0,4)	0
Rektales Adenokarzinom	1 (0,4)	0

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-/Safety-Population	
Auswertung	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)
Adenokarzinom des Kolons	0	1 (0,4)
Brustkrebs	0	1 (0,4)
Synkope	1 (0,4)	0
Ovarialzyste	1 (0,4)	0
Urethralstenose	0	1 (0,4)
Harnretention	0	1 (0,4)
Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet. ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis		

Hauptanalyse - Gesamtrate

Auch in der Erhaltungsphase waren schwere UE selten und traten mit vergleichbarer Häufigkeit zwischen den re-randomisierten Behandlungsarmen auf. Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Ende der 90-tägigen Safety-Follow-up-Phase wurde für neun Patienten (3,9 %) im Ozanimod–Ozanimod-Arm und ebenfalls für neun Patienten (4,0 %) im Ozanimod–Placebo-Arm mindestens ein schweres UE berichtet.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach SOC und PT

Im Ozanimod–Ozanimod-Arm war nur in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (zwei Patienten; 0,9 %) mehr als ein Patient von schweren UE betroffen, in anderen SOC jeweils nur ein Patient. Die häufigsten SOC im Ozanimod–Placebo-Arm, in denen schwere UE auftraten, waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (vier Patienten; 1,8 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (drei Patienten; 1,3 %) und „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (zwei Patienten; 0,9 %).

Im Ozanimod–Ozanimod-Arm wurde kein PT für mehr als einen Patienten als schweres UE berichtet. Im Ozanimod–Placebo-Arm traten die PT „Kolitis ulcerosa“ (vier Patienten; 1,8 %) und „Komplizierte Appendizitis“ (zwei Patienten; 0,9 %) bei mehr als einem Patienten als schweres UE auf.

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.12 Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktionsphase:</i> - Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dosis in der Erhaltungsphase <i>Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Zeitpunkt der Safety-Follow-up-Visite (90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis). Zudem werden die folgenden <u>Sensitivitäts-/Zusatzanalysen</u> ergänzend zu den Hauptanalysen dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> - Differenzierung nach SOC und PT Die Darstellung der Analysen erfolgt rein deskriptiv. Erhebung des Endpunkts Hauptanalysen In den Analysen wurden sämtliche Patienten erfasst, die aufgrund des Auftretens eines UE die Therapie mit der Studienmedikation vorzeitig abbrechen. Zur Definition von UE, siehe Tabelle 4-57. Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt eine Differenzierung der Therapieabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT entsprechend MedDRA, Version 22.1. Dargestellt wird der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE der jeweiligen SOC bzw. des jeweiligen PT. Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen Safety-Population durchgeführt. Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); 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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Induktionsphase

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund UE (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Hauptanalyse – Gesamtrate			
Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE	14 (3,3)	7 (3,2)	14 (3,8)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen			
Differenzierung nach SOC			
Augenerkrankungen	3 (0,7)	0	1 (0,3)

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,7)	6 (2,8)	6 (1,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,5)	0	1 (0,3)
Untersuchungen	2 (0,5)	0	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,5)	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,2)	0	0
Herzerkrankungen	0	0	3 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	0	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (0,5)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	0	1 (0,3)
Differenzierung nach PT			
Makulaödem	1 (0,2)	0	0
Retinale Vasculitis	1 (0,2)	0	0
Sehverschlechterung	1 (0,2)	0	0
Augenentzündung	0	0	1 (0,3)
Kolitis ulcerosa	3 (0,7)	4 (1,9)	4 (1,1)
Schmerzen Oberbauch	0	0	1 (0,3)
Diarrhoe hämorrhagisch	0	1 (0,5)	0
Magengeschwür	0	1 (0,5)	0
Meläna	0	0	1 (0,3)
Anämie	1 (0,2)	0	1 (0,3)
Leukopenie	1 (0,2)	0	0
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,2)	0	1 (0,3)
Leberenzym erhöht	1 (0,2)	0	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	0	1 (0,3)
Kopfschmerzen	1 (0,2)	0	0
Spannungskopfschmerz	1 (0,2)	0	0
Brustkorbbeschwerden	1 (0,2)	0	0
Dyspnoe	1 (0,2)	0	0
Angina pectoris	0	0	1 (0,3)

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Bradykardie	0	0	2 (0,5)
Harnwegsinfektion	0	0	1 (0,3)
Aggression	0	1 (0,5)	0
Ausschlag mit Juckreiz	0	0	1 (0,3)
Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet. ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Hauptanalyse - Gesamtrate

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten in der Induktionsphase selten und in allen Behandlungsarmen mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) war es in der randomisierten Kohorte 1 bei 14 Patienten (3,3 %) im Ozanimod-Arm und bei 7 Patienten (3,2 %) im Placebo-Arm zum Therapieabbruch aufgrund eines UE gekommen.

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 war es bei 14 Patienten (3,8 %) zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE gekommen.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach SOC und PT

Im Ozanimod-Arm kam es am häufigsten zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE der SOC „Augenerkrankungen“ (drei Patienten; 0,7 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (drei Patienten; 0,7 %) sowie „Untersuchungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (jeweils zwei Patienten; 0,5 %). Im Placebo-Arm waren UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (sechs Patienten; 2,8 %) am häufigsten Auslöser eines Therapieabbruchs. Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 wurden am häufigsten Therapieabbrüche aufgrund von UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (sechs Patienten; 1,6 %) und „Herzerkrankungen“ (drei Patienten; 0,8 %) berichtet.

Das einzige PT im Ozanimod-Arm, das bei mehr als einem Patienten zu einem Therapieabbruch führte, war „Kolitis ulcerosa“ (drei Patienten; 0,7 %). Ebenso war auch im Placebo-Arm „Kolitis ulcerosa“ (vier Patienten; 1,9 %) das einzige PT, das bei mehr als einem Patienten zu einem Therapieabbruch führte. Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 waren die PT „Kolitis ulcerosa“ (vier Patienten; 1,1 %) und „Bradykardie“ (zwei Patienten; 0,5 %) bei mehr als einem Patienten Auslöser für einen Therapieabbruch.

Erhaltungsphase

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund UE (inkl. Differenzierung nach SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-/Safety-Population	
	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)
Auswertung		
Hauptanalyse – Gesamtrate		
Anteil Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE	3 (1,3)	6 (2,6)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen		
Differenzierung nach SOC		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	4 (1,8)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	0
Untersuchungen	1 (0,4)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,4)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (0,4)
Differenzierung nach PT		
Kolitis ulcerosa	0	4 (1,8)
Makulaödem	1 (0,4)	0
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,4)	0
Ovarialzyste	1 (0,4)	0
Brustkrebs	0	1 (0,4)
Krampfanfall	0	1 (0,4)
Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet.		
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis		

Hauptanalyse - Gesamtrate

Auch in der Erhaltungsphase waren Therapieabbrüche aufgrund von UE selten und traten im Ozanimod–Ozanimod-Arm seltener auf als im Ozanimod–Placebo-Arm. Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Ende der 90-tägigen Safety-Follow-up-Phase war es bei drei Patienten (1,3 %) im Ozanimod–Ozanimod-Arm und bei sechs Patienten (2,6 %) im Ozanimod–Placebo-Arm zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE gekommen.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach SOC und PT

Im Ozanimod–Ozanimod-Arm hatte jeweils nur ein Patient (0,4 %) die Therapie aufgrund eines UE der SOC „Augenerkrankungen“, „Untersuchungen“ und „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ abgebrochen. Im Ozanimod–Placebo-Arm entfielen vier (1,8 %) Therapieabbrüche aufgrund eines UE auf die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und jeweils ein Therapieabbruch (0,4 %) auf die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Erkrankungen des Nervensystems“.

Die zugehörigen PT im Ozanimod–Ozanimod-Arm, aufgrund derer es zum Therapieabbruch kam, waren „Makulaödem“, „Leberfunktionstest erhöht“ und „Ovarialzyste“ (jeweils ein Patient; 0,4 %). Im Ozanimod–Placebo-Arm war es aufgrund der PT „Kolitis ulcerosa“ (vier Patienten; 1,8 %), „Brustkrebs“ (ein Patient; 0,4 %) und „Krampfanfall“ (ein Patient; 0,4 %) zu einem Therapieabbruch gekommen.

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.13 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Studie	Operationalisierung
TRUE NORTH	Dargestellte Haupt- und Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse werden die folgenden <u>Hauptanalysen</u> dargestellt: <i>Induktionsphase:</i> - Anteil Patienten mit mindestens einem UESI im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dosis in der Erhaltungsphase <i>Erhaltungsphase:</i> - Anteil Patienten mit mindestens einem UE im Zeitraum von Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Zeitpunkt der Safety-Follow-up-Visite (90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis) Zudem werden die folgenden <u>Sensitivitäts-/Zusatzanalysen</u> ergänzend zu den Hauptanalysen dargestellt: <i>Induktions- und Erhaltungsphase:</i> - Differenzierung nach UESI-Kategorie und PT Die Darstellung der Analysen erfolgt rein deskriptiv. Erhebung des Endpunkts Hauptanalysen Folgende Ereignisse wurden als UESI angesehen und sollten entsprechend vom Prüfarzt im eCRF dokumentiert werden: - Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens (z. B. symptomatische Bradykardie, atrioventrikulärer [AV]-Block zweiten Grades oder höher, Verlängerung des QT-Intervalls) - Makulaödeme - Malignome (einschließlich dermatologischer Tumore) - Schwerwiegende oder opportunistische Infektionen (u. a. Tuberkulose, schwerwiegende bakterielle Infektionen, systemische Pilzinfektionen, virale Infektionen wie z. B. Herpes-Infektionen [einschließlich Herpes zoster und disseminierter Herpes simplex] und Protozoeninfektionen) - Pulmonale Funktionsstörungen (z. B. relevante Verringerung der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität [<i>forced expiratory volume in 1 s</i>, FEV1] oder der forcierten Vitalkapazität [<i>forced vital capacity</i>, FVC] vom prognostizierten Wert) - Leberfunktionsstörungen (u. a. bestätigte Erhöhung der ALT oder der AST auf $\geq 3 \times$ des oberen Normalwertes [<i>upper limit of normal</i>, ULN]. Die Bestätigung des initialen Werts sollte schnellstmöglich und innerhalb von 14 Tagen erfolgen.) Zusätzlich zur Dokumentation von UESI durch den Prüfarzt fand auch eine Prüfung der UE durch den Sponsor statt, um möglicherweise noch nicht als UESI erfasste relevante Ereignisse zu identifizieren. In den vorgelegten Auswertungen werden sowohl Prüfarzt- als auch Sponsor-identifizierte UESI dargestellt, letztere sind jeweils gesondert gekennzeichnet. Sensitivitäts-/Zusatzanalysen Zusätzlich zur Angabe der Gesamtraten erfolgt eine Differenzierung der UESI nach den oben aufgeführten sechs UESI-Kategorien und nach PT entsprechend MedDRA, Version 22.1.

Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wurde auf Grundlage der jeweiligen Safety-Population durchgeführt.
Imputation Eine Imputation fehlender Werte wurde nicht vorgenommen.
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AV-Block: Atrioventrikulärer Block; eCRF: elektronische Patientenakte (<i>electronic case report form</i>); FEV ₁ : forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 s</i>); FVC: Forcierte Vitalkapazität (<i>forced vital capacity</i>); MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; ULN: Oberer Normalwert (<i>upper limit of normal</i>)

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse 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
TRUE NORTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Induktionsphase

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Induktionsphase

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Auswertung			
Hauptanalyse – Gesamtrate			
Anteil Patienten mit mindestens einem UESI	14 (3,3)	1 (0,5)	16 (4,4)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach UESI-Kategorie und PT			
Leberfunktionsstörungen			
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,5)	0	1 (0,3)
Leberenzym erhöht	2 (0,5)	0	0
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)	0	0
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,2)	0	0
Transaminasen erhöht*	1 (0,2)	0	0
Schwerwiegende oder opportunistische Infektionen			
Herpes zoster	2 (0,5)	0	1 (0,3)
Appendizitis*	1 (0,2)	0	2 (0,5)
Nasopharyngitis*	1 (0,2)	0	0
Otitis externa*	1 (0,2)	0	0
Pyelonephritis*	1 (0,2)	0	0
Neuritis vestibularis*	1 (0,2)	0	0
Bronchitis*	0	1 (0,5)	0
Gastroenteritis*	0	0	1 (0,3)
Pneumonie grippal*	0	0	1 (0,3)
Respiratorisches Synzytial Virus-Test positiv*	0	0	1 (0,3)
Harnwegsinfektion	0	0	1 (0,3)
Makulaödeme			
Makulaödem	1 (0,2)	0	0
Pulmonale Funktionsstörungen			
Dyspnoe	1 (0,2)	0	0
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0	0	1 (0,3)
Forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	0	0	1 (0,3)

Induktionsphase	Kohorte 1 (randomisiert) ITT-/Safety-Population		Kohorte 2 (nicht-rand.)
Auswertung	Ozanimod N = 429 n (%)	Placebo N = 216 n (%)	Ozanimod N = 367 n (%)
Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens			
Bradykardie	0	0	3 (0,8)
Sinusbradykardie	0	0	1 (0,3)
Malignome			
Basalzellkarzinom	0	0	1 (0,3)
Zervixkarzinom Stadium 0	0	0	1 (0,3)
*) Sponsor-identifiziertes UESI, zusätzlich zu den vom Prüfarzt im eCRF dokumentierten UESI. Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet. eCRF: elektronische Patientenakte (<i>electronic case report form</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse			

Hauptanalyse - Gesamtrate

Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) war in der randomisierten Kohorte 1 bei 14 Patienten (3,3 %) im Ozanimod-Arm und bei einem Patienten (0,5 %) im Placebo-Arm mindestens ein UESI aufgetreten. Demnach waren UESI in der Induktionsphase unter Ozanimod-Behandlung häufiger als unter Placebo. Ein Großteil der Ereignisse im Ozanimod-Arm betraf jedoch nicht unmittelbar patientenrelevante Leberfunktionsstörungen wie z. B. erhöhte Werte der ALT oder der AST.

Im nicht-randomisierten Ozanimod-Arm der Kohorte 2 war bei 16 Patienten (4,4 %) ein UESI aufgetreten.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach UESI-Kategorie und PT

Unter Ozanimod-Behandlung traten während der Induktionsphase UESI am häufigsten in den Kategorien „Leberfunktionsstörungen“ und „Schwerwiegende oder opportunistische Infektionen“ auf. Alle berichteten UESI der Kategorie „Leberfunktionsstörungen“ waren hierbei Laborparameter. In der Kategorie „Schwerwiegende oder opportunistische Infektionen“ wurde keine besondere Häufung bestimmter Ereignisse beobachtet. Für detailliertere Angaben sei auf obige Tabelle 4-75 verwiesen.

Erhaltungsphase

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Erhaltungsphase

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-/Safety-Population	
	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)
Auswertung		
Hauptanalyse – Gesamtrate		
Anteil Patienten mit mindestens einem UESI	11 (4,8)	7 (3,1)
Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach UESI-Kategorie und PT		
Schwerwiegende oder opportunistische Infektionen		
Herpes zoster	4 (1,7)	0
<i>Clostridium difficile</i> -Infektion	1 (0,4)	0
Komplizierte Appendizitis	0	1 (0,4)
Gastroenteritis durch Norovirus*	1 (0,4)	0
Appendizitis*	0	1 (0,4)
Komplizierte Appendizitis*	0	1 (0,4)
Herpes zoster*	0	1 (0,4)
Masern*	0	1 (0,4)
Yersinia-Infektion*	0	1 (0,4)
Leberfunktionsstörungen		
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	0
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,4)	0
Hepatitis	0	1 (0,4)
Bilirubin im Blut erhöht*	0	1 (0,4)
Malignome		
Basalzellkarzinom	1 (0,4)	0
Rektales Adenokarzinom	1 (0,4)	0
Adenokarzinom des Kolons	0	1 (0,4)
Brustkrebs	0	1 (0,4)
Makulaödeme		
Makulaödem	1 (0,4)	0
Pulmonale Funktionsstörungen		
Asthma	1 (0,4)	0
Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens		
keine Ereignisse	–	–

Erhaltungsphase	Re-randomisiert ITT-/Safety-Population	
Auswertung	Ozanimod– Ozanimod N = 230 n (%)	Ozanimod– Placebo N = 227 n (%)
*) Sponsor-identifiziertes UESI, zusätzlich zu den vom Prüfarzt im eCRF dokumentierten UESI. Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 22.1 verwendet. eCRF: elektronische Patientenakte (<i>electronic case report form</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse		

Hauptanalyse - Gesamtrate

In der Erhaltungsphase waren UESI insgesamt selten, und ihre Häufigkeit war im Ozanimod–Ozanimod-Arm gegenüber dem Ozanimod–Placebo-Arm nur geringfügig erhöht. Im Zeitraum von der ersten Verabreichung der Studienmedikation in der Erhaltungsphase bis zum Ende der 90-tägigen Safety-Follow-up-Phase war bei elf Patienten (4,8 %) im Ozanimod–Ozanimod-Arm und bei sieben Patienten (3,1 %) im Ozanimod–Placebo-Arm mindestens ein UESI aufgetreten.

Sensitivitäts-/Zusatzanalysen – Differenzierung nach UESI-Kategorie und PT

Am häufigsten wurden in der Erhaltungsphase UESI der Kategorie „Schwerwiegende oder opportunistische Infektionen“ berichtet. Die einzige Infektion, die bei mehr als einem Patienten auftrat, war Herpes zoster. In allen anderen UESI-Kategorien wurden UESI nur für höchstens zwei Patienten pro Behandlungsarm bzw. im Falle von „Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens“ für keinen Patienten berichtet. Für detailliertere Angaben sei auf obige Tabelle 4-76 verwiesen.

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 (vgl. Abschnitt 4.2.5.3).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf Studienebene ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Auf Endpunktebene ergeben sich darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte, die die Übertragbarkeit einschränken könnten. Insgesamt ist daher von

einer vollständigen Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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.

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.

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.

Tabelle 4-77 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-78 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 4-78: 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.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2 (siehe S. 87) erläutert, ist im vorliegenden Dossier eine Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber der zVT auf Basis direkt vergleichender Studien oder adjustierter indirekter Vergleiche nicht möglich. Als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod werden daher in diesem Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie TRUE NORTH, auf Basis der ITT-Gesamtpopulation, dargestellt. Hierbei wurde ein Fokus auf die zentralen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit gelegt und auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.5).

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).

Tabelle 4-79: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienbericht	Einträge in Studienregistern ¹	Publikationen	Sonstige Quellen ²
RPC01-3101 (TRUE NORTH)	[3]	Clinicaltrials.gov: NCT02435992 [86] EU-CTR: 2015-000319-41 [87] WHO-ICTRP: NCT02435992 & EUCTR2015-000319-41 [88] AMIce: 2015-000319-41 [89]	[4] ³	–
¹⁾ Die Studienregistereinträge enthalten als Sponsor Receptos Inc. oder Celgene International II Sàrl, die Ozanimod ursprünglich entwickelt hatten. ²⁾ Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA oder anderen Ergebnisdatenbanken ³⁾ Die Publikation zur Studie TRUE NORTH [4] wurde nach der bibliographischen Literaturrecherche veröffentlicht.				

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-80: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme ¹
RPC01-202 (TOUCHSTONE)	ja ²	ja	abgeschlossen	33 Wochen	Ozanimod 0,5 mg, Ozanimod 1,0 mg, Placebo
RPC01-3101 (TRUE NORTH)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Ozanimod 1,0 mg, Placebo
RPC01-3103	nein	ja	laufend ³	64 Wochen	Ozanimod 0,5 mg, Ozanimod 1,0 mg, Placebo
¹⁾ Angaben zu Dosierungen von Ozanimod beziehen sich jeweils auf die Erhaltungsdosis von Ozanimod-Hydrochlorid. Abweichende Dosierungen während initialer Aufdosierungsphasen sind hier nicht angegeben. ²⁾ Studie RPC01-202 wurde im Zulassungsdossier nicht als pivotale, sondern als supportive Studie eingereicht. ³⁾ Studie RPC01-3103 ist eine laufende japanische Studie mit erwartetem Abschluss im Jahr 2024.					

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

Stand der Information: 23.09.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
RPC01-202 (TOUCHSTONE)	A6 – Studiendauer zu kurz (< 52 Wochen)
RPC01-3103	A7 – Keine Ergebnisdarstellung verfügbar (Studie laufend, Abschluss erwartet im Jahr 2024)

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche und aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine bibliographische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod wurden bereits im Rahmen der Abschnitte 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3 durchgeführt und sind dort dokumentiert. Anhand dieser Recherchen wurde die Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie TRUE NORTH als potentiell relevant für die Durchführung indirekter Vergleiche auf Basis von RCT identifiziert, da sie die in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 definierten Kriterien für den Studieneinschluss formal erfüllte.

Eine genauere Prüfung des Studiendesigns von TRUE NORTH ergab jedoch, dass die Studie aus methodischen Gründen nicht für einen indirekten Vergleich geeignet ist. Dies wird in Abschnitt 4.3.2.1.2 ausführlich erläutert.

Da somit im Anwendungsgebiet keine Studie mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod vorliegt, die für einen indirekten Vergleich mit der zVT in Frage kommt, wurde auf die Durchführung einer bibliographischen Literaturrecherche und Suchen in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit Wirkstoffen der zVT verzichtet.

4.3.2.1.1.3 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

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])
RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod						
RPC01-3101 (TRUE NORTH)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [86-89]	ja [4] ¹
	Die Studie erfüllt formal die prädefinierten Kriterien für den Einschluss in die Nutzenbewertung ² , kann aber aus methodischen Gründen nicht zur Durchführung indirekter Vergleiche herangezogen werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2).					
RCT mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
–	Es wurde keine Recherche nach RCT mit der zVT durchgeführt, da keine für indirekte Vergleiche geeignete Studie mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod vorliegt (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.1.2).					
1) Die Publikation zur Studie TRUE NORTH [4] wurde nach der bibliographischen Literaturrecherche veröffentlicht. 2) Siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3. a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.

Nichteignung der Studie TRUE NORTH für indirekte Vergleiche

Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben (und in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3 dokumentiert), wurde im Rahmen einer bibliographischen Literaturrecherche sowie einer Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Ozanimod die Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie TRUE NORTH als potentiell relevant für die Durchführung indirekter Vergleiche auf Basis von RCT identifiziert. Eine Prüfung des Studiendesigns im Hinblick auf die Durchführbarkeit indirekter Vergleiche zeigt jedoch, dass die Studie aus methodischen Gründen nicht für einen indirekten Vergleich geeignet ist. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Das Design der Studie TRUE NORTH wurde bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben und ist schematisch in Abbildung 4-2 dargestellt. Die Studie bestand aus zwei separaten Studienphasen – einer 10-wöchigen Induktionsphase und einer sich anschließenden 42-wöchigen Erhaltungsphase – mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 52 Wochen. Induktions- und Erhaltungsphase sind hierbei gemäß Studienprotokoll als separat gepowerte Teilstudien anzusehen, für die unterschiedliche Auswertungspopulationen, Endpunkte und statistische Analysen vorgesehen waren.

Die Induktionsphase umfasste zwei Kohorten. In Kohorte 1 wurden die Studienteilnehmer auf Ozanimod oder Placebo (2:1) randomisiert und verblindet behandelt. Kohorte 1 war gemäß Studienprotokoll als primäre Auswertungspopulation für die Induktionsphase vorgesehen. Um für die Erhaltungsphase eine ausreichende Zahl von Patienten mit einem klinischen Ansprechen nach Induktionsbehandlung mit Ozanimod sicherzustellen, wurde für die Induktionsphase zusätzlich eine weitere, einarmige Kohorte 2 rekrutiert. Die Patienten in dieser Kohorte 2 wurden unverblindet mit Ozanimod behandelt.

An der Erhaltungsphase konnten alle Patienten sowohl aus Kohorte 1 als auch Kohorte 2 teilnehmen, die zum Ende der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten. Für

die Teilnehmer der Erhaltungsphase fand eine erneute Randomisierung wie folgt statt: Patienten, die in der Induktionsphase mit Ozanimod behandelt worden waren (in Kohorte 1 oder Kohorte 2), wurden auf Ozanimod oder Placebo (1:1) re-randomisiert (Ozanimod–Ozanimod-Arm bzw. Ozanimod–Placebo-Arm). Studienteilnehmer hingegen, die in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten, erhielten ohne erneute Randomisierung, aber weiterhin verblindet, auch in der Erhaltungsphase Placebo. Gemäß Studienprotokoll waren als primäre Auswertungspopulation der Erhaltungsphase die Patienten im Ozanimod–Ozanimod-Arm und im Ozanimod–Placebo-Arm vorgesehen. Somit war die Erhaltungsphase als randomisierte Entzugsstudie angelegt.

Als möglicher Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich mit der Studie TRUE NORTH kommt somit Placebo in Frage. Zwei Aspekte des Studiendesigns von TRUE NORTH haben jedoch kritische Konsequenzen im Hinblick auf die Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs: Zum einen der Einschluss von Patienten aus der nicht-kontrollierten, unverblindeten Kohorte 2 der Induktionsphase in die Erhaltungsphase und zum anderen die Selektion und Re-Randomisierung von Ozanimod-Respondern für die Erhaltungsphase. So ergibt sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA im Hinblick auf das Studiendesign, dass dieses Vorgehen bei indirekten Vergleichen zu Schwierigkeiten führen kann, eine ausreichend ähnliche Population der in Betracht gezogenen Behandlungsarme aufzuweisen [1]. Es wurde ausgeführt, dass eine „Re-Randomisierung der Studienpopulation nach der Induktionsphase [...] insbesondere dann kritisch gesehen [wird], wenn Patienten aus verschiedenen Studienarmen mit unterschiedlichen Therapieregimen von Ozanimod in der Induktionsphase re-randomisiert werden. Unter anderem erhielt nur ein Teil der Patienten Ozanimod im Rahmen eines kontrollierten und verblindeten Studiensettings. Dieses Vorgehen führt zu einer gemischten Studienpopulation, insbesondere in Bezug auf die Therapie der Induktionsphase, im neuen Studienarm, welcher durch die Re-Randomisierung eröffnet wird.“ [1].

Folglich ist die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs methodisch ausschließlich für den Zeitraum vor der Re-Randomisierung, d. h. für die 10-wöchige Induktionsphase, möglich. Ein solcher eingeschränkter indirekter Vergleich erscheint jedoch aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll. Ozanimod stellt eine Langzeittherapie (Induktion und Erhaltung) dar, wie auch vom G-BA im Beratungsgespräch festgestellt [1]. Vor diesem Hintergrund einer langfristigen und kontinuierlichen Therapie einer chronischen Erkrankung erscheint eine separate Betrachtung ausschließlich der kurzen, 10-wöchigen Induktionsphase nicht zielführend. So hat auch der G-BA im Beratungsgespräch betont, dass er „keine voneinander unabhängigen Therapiephasen [sieht], die isoliert bewertet werden können“ [1]. Dementsprechend wurde des Weiteren festgestellt, dass eine Gesamtstudiendauer von ca. 52 Wochen grundsätzlich geeignet erscheint und ein Vergleich des Behandlungseffekts zum Zeitpunkt 52 Wochen als angemessen angesehen wird [1].

Aus den geschilderten Gründen wird die Studie TRUE NORTH als ungeeignet für einen indirekten Vergleich angesehen. Folglich kann im vorliegenden Dossier kein indirekter Vergleich gegenüber der zVT durchgeführt werden.

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 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

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 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht 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 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht 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 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht 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.

4.3.2.3.2 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 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Wie in den Abschnitten 4.3.1.2 (siehe S. 87) und 4.3.2.1.2 erläutert, ist im vorliegenden Dossier eine Bewertung des Zusatznutzens von Ozanimod gegenüber der zVT auf Basis direkt vergleichender Studien oder adjustierter indirekter Vergleiche nicht möglich. Als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Ozanimod werden daher in diesem Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie TRUE NORTH dargestellt.

Bei TRUE NORTH handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, bestehend aus zwei separaten Studienphasen (Induktions- und Erhaltungsphase; vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU über einen Zeitraum von insgesamt 52 Wochen zulassungskonform mit Ozanimod bzw. mit Placebo behandelt. Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod wurden unter Bezug auf die folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkte untersucht (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3):

- Mortalität
 - Mortalität
- Morbidität
 - Klinische Remission
 - Kortikosteroid-freie Remission
 - Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität
 - Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU
 - Abheilen der Mukosa
 - Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

Als RCT entspricht TRUE NORTH dem Evidenzgrad 1b der Evidenz-Klassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weist die Studie sowohl endpunktübergreifend als auch bezüglich aller patientenrelevanten Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Ergebnissicherheit auf.

Insgesamt wird im Hinblick auf die Aussagesicherheit der vorgelegten Ergebnisse von einem „**Anhaltspunkt**“ ausgegangen.

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.

Die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der Studie TRUE NORTH zum medizinischen Nutzen von Ozanimod werden in der folgenden Tabelle 4-93 zusammengefasst. Im Anschluss werden diese Ergebnisse sowie weitere Aspekte im Hinblick auf den daraus für die Patienten resultierenden Zusatznutzen diskutiert.

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie TRUE NORTH zum medizinischen Nutzen von Ozanimod

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Mortalität		
Mortalität		
Anteil Patienten mit UE mit Todesfolge	Nicht berechenbar; ein Todesfall im Studienverlauf	
Morbidität		
Klinische Remission		
Anteil Patienten mit klinischer Remission	RD [95 %-KI]: 0,124 [0,075; 0,172]	RD [95 %-KI]: 0,186 [0,108; 0,264]
Anteil Patienten mit anhaltender klinischer Remission	Nicht zutreffend	RD [95 %-KI]: 0,239 [0,091; 0,386]
Anteil Patienten mit dauerhafter klinischer Remission	Nicht zutreffend	RD [95 %-KI]: 0,082 [0,028; 0,136]
Kortikosteroid-freie Remission		
Anteil Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission	Nicht zutreffend	RD [95 %-KI]: 0,152 [0,078; 0,226]
Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität		
Anteil Patienten mit klinischem Ansprechen	RD [95 %-KI]: 0,219 [0,144; 0,293]	RD [95 %-KI]: 0,192 [0,104; 0,280]
Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores ¹ vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -1,1 [-1,4; -0,7]	LSMD [95 %-KI]: -0,5 [-0,9; -0,1]
Zeit bis zum Krankheitsrückfall	Nicht zutreffend	Median nicht erreicht; Anteil Patienten mit Rückfall: 13,5 % vs. 35,7 % (p < 0,001)
Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores ² vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -1,5 [-1,9; -1,0]	LSMD [95 %-KI]: -0,8 [-1,3; -0,2]
Veränderung des partiellen Mayo-Scores vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -1,1 [-1,5; -0,8]	LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,9; 0,0]
Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,2]	LSMD [95 %-KI]: -0,2 [-0,4; -0,1]
Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU		
Veränderung der Mayo-Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -0,4 [-0,5; -0,2]	LSMD [95 %-KI]: -0,1 [-0,3; 0,0]
Veränderung der Mayo-Subskala Stuhlfrequenz vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,5; -0,2]	LSMD [95 %-KI]: -0,1 [-0,3; 0,1]
Anteil Patienten mit symptomatischer Remission	RD [95 %-KI]: 0,190 [0,122; 0,258]	RD [95 %-KI]: 0,180 [0,093; 0,267]

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Abheilen der Mukosa		
Anteil Patienten mit Mukosaler Heilung	RD [95 %-KI]: 0,089 [0,049; 0,129]	RD [95 %-KI]: 0,156 [0,082; 0,229]
Anteil Patienten mit endoskopischer Verbesserung	RD [95 %-KI]: 0,157 [0,097; 0,217]	RD [95 %-KI]: 0,194 [0,110; 0,277]
Veränderung der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,4; -0,1]	LSMD [95 %-KI]: -0,3 [-0,5; -0,1]
Anteil Patienten mit endoskopischer Normalisierung	RD [95 %-KI]: 0,033 [0,002; 0,064]	RD [95 %-KI]: 0,126 [0,058; 0,193]
Anteil Patienten mit histologischer Remission	RD [95 %-KI]: 0,108 [0,058; 0,158]	RD [95 %-KI]: 0,173 [0,096; 0,249]
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS		
Veränderung des Werts der EQ-5D-VAS vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: 8,0 [4,7; 11,3]	LSMD [95 %-KI]: 5,4 [1,6; 9,2]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36		
Veränderung des Summenscores PCS vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: 2,95 [1,68; 4,22]	LSMD [95 %-KI]: 2,04 [0,39; 3,68]
Veränderung des Summenscores MCS vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: 1,42 [-0,30; 3,15]	LSMD [95 %-KI]: 0,89 [-1,33; 3,10]
Veränderung der Werte der acht Dimensionen vom Baseline-Wert:		
Körperliche Funktionsfähigkeit	LSMD [95 %-KI]: 4,57 [1,57; 7,56]	LSMD [95 %-KI]: 3,59 [-0,22; 7,41]
Körperliche Rollenfunktion	LSMD [95 %-KI]: 7,28 [3,26; 11,30]	LSMD [95 %-KI]: 5,39 [0,51; 10,26]
Körperlicher Schmerz	LSMD [95 %-KI]: 7,56 [3,55; 11,58]	LSMD [95 %-KI]: 2,35 [-2,47; 7,17]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	LSMD [95 %-KI]: 4,60 [1,90; 7,29]	LSMD [95 %-KI]: 6,26 [2,39; 10,13]
Vitalität	LSMD [95 %-KI]: 5,24 [1,78; 8,70]	LSMD [95 %-KI]: 2,86 [-1,68; 7,40]
Soziale Funktionsfähigkeit	LSMD [95 %-KI]: 7,07 [3,06; 11,07]	LSMD [95 %-KI]: 3,44 [-1,43; 8,31]
Emotionale Rollenfunktion	LSMD [95 %-KI]: 0,94 [-2,83; 4,71]	LSMD [95 %-KI]: 1,41 [-3,10; 5,92]
Psychisches Wohlbefinden	LSMD [95 %-KI]: 3,50 [0,50; 6,51]	LSMD [95 %-KI]: 2,17 [-1,65; 5,98]

Endpunkt	Effektschätzer (Ozanimod vs. Placebo)	
	Induktionsphase	Erhaltungsphase
Veränderung des Werts des Items zum globalen Gesundheitszustand vom Baseline-Wert	LSMD [95 %-KI]: 0,38 [0,21; 0,55]	LSMD [95 %-KI]: 0,32 [0,09; 0,54]
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores PCS um ≥ 5 Punkte	RD [p-Wert]: 0,150 [0,0006]	RD [p-Wert]: 0,119 [0,0310]
Anteil Patienten mit Verbesserung des Summenscores MCS um ≥ 5 Punkte	RD [p-Wert]: 0,027 [0,5432]	RD [p-Wert]: 0,010 [0,8621]
Nebenwirkungen		
<i>Für Endpunkte zu Nebenwirkungen waren keine statistischen Hypothesentests in Bezug auf mögliche Behandlungsunterschiede vorgesehen. Im Folgenden werden die Gesamtanteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis der jeweiligen Kategorie zusammengefasst (Ozanimod vs. Placebo).</i>		
Unerwünschte Ereignisse	40,1 % vs. 38,0 %	49,1 % vs. 36,6 %
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4,0 % vs. 3,2 %	5,2 % vs. 7,9 %
Schwere unerwünschte Ereignisse	3,3 % vs. 1,9 %	3,9 % vs. 4,0 %
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	3,3 % vs. 3,2 %	1,3 % vs. 2,6 %
Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse ³	3,3 % vs. 0,5 %	4,8 % vs. 3,1 %
Die angegebenen Effektschätzer bzw. Anteile an Patienten beziehen sich für beide Studienphasen (Induktion bzw. Erhaltung) jeweils auf den Vergleich zwischen dem Ozanimod- und dem Placebo-Arm der jeweiligen ITT-Population. Die ITT-Population ist jeweils identisch zur Safety-Population. Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede sind fett dargestellt. ¹⁾ Der 3-Komponenten-Mayo-Score wird auch als auch „9-Punkt-Mayo-Score“ oder „Modifizierter Mayo-Score“ bezeichnet. ²⁾ Der 4-Komponenten-Mayo-Score wird auch als „Gesamt-Mayo-Score“ (<i>Total Mayo Score</i>) bezeichnet. ³⁾ UE aus den folgenden Kategorien wurden als UESI ausgewertet: Bradykardie und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, Makulaödeme, Malignome, schwerwiegende oder opportunistische Infektionen, pulmonale Funktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen CU: Colitis ulcerosa; EQ-5D-VAS: EuroQol-5 Dimensions – visuelle Analogskala; LSMD: Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz (<i>least squares mean difference</i>); MCS: Psychischer Summenscore (<i>mental composite score</i>); PCS: Körperlicher Summenscore (<i>physical composite score</i>); RD: absolute Risikodifferenz; SF-36: <i>Short form (36) health survey</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse		

Mortalität

Ein Einfluss der Behandlung auf die Mortalität ist nicht erkennbar. Im gesamten Studienverlauf kam es nur zu einem einzigen Todesfall (im einarmigen Ozanimod-Arm der Kohorte 2 der Induktionsphase). Dieser Todesfall wurde von Prüfarzt und Sponsor als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend angesehen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Fazit zur Nutzendimension Mortalität

Ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod gegenüber Placebo in der Nutzendimension Mortalität ist nicht belegt.

Morbidität

Der medizinische Nutzen von Ozanimod in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte Klinische Remission, Kortikosteroid-freie Remission, Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität, Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU, Abheilen der Mukosa sowie Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS bewertet.

Klinische Remission

Das Erreichen einer klinischen Remission ist ein essentielles Behandlungsziel jeder CU-Therapie [5-12]. Eine klinische Remission bedeutet für die Patienten eine langfristige Vermeidung bzw. deutliche Linderung der am stärksten belastenden CU-Symptome und stellt daher ein zentrales und unmittelbar patientenrelevantes Wirksamkeitskriterium dar.

Sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase hatte mit einer RD von 12,4 % (Induktionsphase) bzw. 18,6 % (Erhaltungsphase) ein signifikant höherer Anteil an Ozanimod-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten eine klinische Remission erreicht. Dieser positive Effekt von Ozanimod hatte auch bei Verwendung einer alternativen Definition der klinischen Remission Bestand.

Zudem zeigten signifikant höhere Anteile der mit Ozanimod behandelten Patienten eine anhaltende klinische Remission (RD: 23,9 %) und eine dauerhafte klinische Remission (RD: 8,2 %).

Die Ergebnisse demonstrieren die Wirksamkeit von Ozanimod im Hinblick auf das Erreichen und langfristige Erhalten einer klinischen Remission, verbunden mit einer patientenrelevanten, bedeutenden Linderung oder sogar Freiheit von belastenden Krankheitssymptomen.

Kortikosteroid-freie Remission

Ein bedeutsamer Anteil der Zielpopulation von Ozanimod wird mit oral verabreichten Kortikosteroiden behandelt. Das Erreichen einer Kortikosteroid-Freiheit ist für diese Patienten ein zentrales Therapieziel, insbesondere aufgrund des erhöhten Risikos für (opportunistische) Infektionen sowie einer Reihe von, bei langfristiger systemischer Kortikosteroid-Therapie als unvermeidbar angesehenen, unerwünschten Nebenwirkungen [5, 6, 8, 10, 12, 13].

Zum Ende der Erhaltungsphase wies ein signifikant höherer Anteil der Ozanimod-behandelten Patienten eine Kortikosteroid-freie Remission, d. h. eine klinische Remission mit gleichzeitiger Freiheit von einer begleitenden Kortikosteroid-Behandlung seit mindestens 12 Wochen, auf (RD: 15,2 %).

Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität

Das klinische Ansprechen ist in der Indikation CU als Verbesserung sowohl der klinischen als auch der endoskopischen Krankheitssymptomatik definiert [6, 7] und entspricht einer patientenrelevanten Reduktion der Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Krankheitslast.

Konsistent mit den Ergebnissen zur klinischen Remission wurden auch höhere Anteile an Ozanimod-behandelten Patienten mit einem klinischen Ansprechen beobachtet, sowohl zum Ende der Induktionsphase (RD: 21,9 %) als auch zum Ende der Erhaltungsphase (RD: 19,2 %). Auch unter Verwendung einer alternativen Definition des klinischen Ansprechens hatte dieser signifikante Vorteil von Ozanimod Bestand.

Im Einklang damit wurde jeweils eine signifikant höhere Reduktion der Krankheitsaktivität, gemessen als Veränderung des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert, beobachtet: Für die Induktionsphase betrug die LSMD -1,1 Punkte, für die Erhaltungsphase -0,5 Punkte. Vergleichbare Vorteile von Ozanimod zeigten sich auch für die Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores (LSMD von -1,5 bzw. -0,8 Punkten) und des partiellen Mayo-Scores (LSMD von -1,1 bzw. -0,4 Punkten).

Die Reduktion der Krankheitsaktivität spiegelte sich des Weiteren auch in der Einschätzung des Gesundheitszustands durch den behandelnden Arzt wider. So war die Reduktion der Mayo-Subskala Globale Beurteilung des Arztes vom Baseline-Wert für mit Ozanimod behandelte Patienten signifikant stärker ausgeprägt (LSMD von -0,4 bzw. -0,2 Punkten für Induktions- bzw. Erhaltungsphase).

Auch eine Analyse der Zeit bis zum Krankheitsrückfall für die Patienten der Erhaltungsphase zeigte einen signifikanten Vorteil für Ozanimod. So wies ein geringerer Anteil der Patienten unter Ozanimod-Behandlung einen Rückfall im Verlauf der Erhaltungsphase auf (RD: 22,2 %). Ein Vergleich der medianen Zeit bis zum Krankheitsrückfall kann nicht vorgenommen werden, da der Median in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht wurde.

Diese Ergebnisse zum klinischen Ansprechen und zur Veränderung der Krankheitsaktivität unterstreichen den wichtigen Beitrag von Ozanimod zur langfristigen Reduktion der Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Linderung belastender Krankheitssymptome.

Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU

Eine gesonderte Betrachtung des Behandlungseffekts auf die klinische Symptomatik der CU, die in erster Linie von häufigen, blutigen Durchfällen geprägt ist, zeigt ebenfalls einen klaren therapeutischen Nutzen von Ozanimod. So war zum Ende beider Studienphasen der Anteil an Patienten, die eine symptomatische Remission erreicht hatten, jeweils im Ozanimod-Arm signifikant höher (RD von 19,0 % bzw. 18,0 % für Induktions- bzw. Erhaltungsphase). Die Definition der symptomatischen Remission basiert hierbei auf den patientenberichteten Mayo-Subskalen Rektalblutungen und Stuhlfrequenz und damit auf der besonders belastenden Hauptsymptomatik der CU.

Separate Auswertungen der Veränderung der Werte dieser beiden Subskalen vom Baseline-Wert zeigten ebenfalls Vorteile von Ozanimod. Für die Mayo-Subskala Rektalblutungen wurde eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Werts sowohl nach dem Ende der Induktionsphase (LSMD: -0,4) als auch der Erhaltungsphase (LSMD: -0,1) beobachtet. Auch für die Mayo-Subskala Stuhlfrequenz wurde im Ozanimod-Arm eine stärkere Abnahme des Werts in beiden Studienphasen beobachtet (LSMD von -0,3 bzw. -0,1), die allerdings nur für die Induktionsphase statistisch signifikant war.

Die obigen Ergebnisse verdeutlichen den positiven therapeutischen Effekt von Ozanimod speziell im Hinblick auf die Linderung der klinischen Hauptsymptomatik, die für die Patienten im Alltag eine große Belastung und Einschränkung darstellt.

Abheilen der Mukosa

Aufgrund zahlreicher Hinweise auf eine Assoziation zwischen einem endoskopisch oder histologisch erfassbaren Abheilen der Mukosa und einem für den Patienten direkt relevanten günstigeren klinischen Ausgang (geringere Rate an Rückfällen, Hospitalisierungen und Kolektomien, sowie ein verringertes Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome [5, 14-21]) besteht ein Konsens über die zentrale Bedeutung des Abheilens der entzündeten Darmmukosa [5-9, 12].

Auch hinsichtlich eines solchen Abheilens der entzündeten Mukosa konnte Ozanimod klare Vorteile demonstrieren. Diese Mukosale Heilung umfasste zwei Aspekte, zum einen eine endoskopische Verbesserung, bewertet anhand der Mayo-Subskala Endoskopie, und zum anderen eine histologische Remission, beurteilt auf Basis von Biopsie-Befunden, die mithilfe des Geboes-Index bewertet wurden. Der Anteil an Patienten, die die prädefinierten – und im Vergleich zur in anderen Studien im Anwendungsgebiet üblichen Definition besonders strikten – Kriterien für das Erreichen einer Mukosalen Heilung erfüllten, war im Ozanimod-Arm sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase signifikant höher, mit einer RD von 8,9 % bzw. 15,6 %.

Auch in separaten Auswertungen der Einzelkomponenten waren Vorteile von Ozanimod deutlich erkennbar. Für den Anteil an Patienten mit endoskopischer Verbesserung (definiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie ≤ 1 ohne Fragilität) zum Ende der jeweiligen Studienphase ergab sich eine RD von 15,7 % (Induktionsphase) bzw. 19,4 % (Erhaltungsphase). Für den Anteil an Patienten mit histologischer Remission (definiert als Geboes-Index $< 2,0$) ergab sich eine RD von 10,8 % bzw. 17,3 % zum Ende der Induktions- bzw. Erhaltungsphase.

Im Einklang mit obigen Ergebnissen zeigte auch die Auswertung der Veränderung des Werts der Mayo-Subskala Endoskopie vom Baseline-Wert eine signifikant stärkere Reduktion für den Ozanimod-Arm, mit einer LSMD von jeweils -0,3 in beiden Studienphasen.

Auch der Anteil an Patienten, die eine vollständige endoskopische Normalisierung erreichten (operationalisiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie = 0), war unter Ozanimod-

Behandlung zum Ende beider Studienphasen signifikant höher (RD: 3,3 % bzw. 12,6 % für Induktions- bzw. Erhaltungsphase).

Aufgrund der zentralen Bedeutung des Abheilens der Mukosa für den weiteren Krankheitsverlauf und eine langfristige Verbesserung des Gesundheitszustands sind die diesbezüglich dargestellten Vorteile von Ozanimod für die Patienten von besonderer Bedeutung.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS

Die in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Vorteile von Ozanimod bezüglich der Verbesserung verschiedener Aspekte der Erkrankung spiegeln sich auch in der Einschätzung der Patienten zu ihrem allgemeinen Gesundheitszustand wider. In der Erhebung des Gesundheitszustands mithilfe der EQ-5D-VAS zeigte sich sowohl zum Ende der Induktionsphase als auch zum Ende der Erhaltungsphase eine signifikant stärkere Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert, mit einer LSMD von 8,0 bzw. 5,4.

Fazit zur Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend konnte ein therapeutisch bedeutsamer Vorteil der Behandlung mit Ozanimod in allen patientenrelevanten Endpunkten in der Nutzendimension Morbidität demonstriert werden. Diese positiven Effekte zeigten sich fast ausnahmslos für die Zeiträume sowohl der Induktions- als auch der Erhaltungstherapie, also über die gesamte Behandlungsdauer hinweg. Negative Effekte von Ozanimod im Hinblick auf Morbiditäts-Endpunkte wurden nicht beobachtet.

Somit besteht in der Nutzendimension Morbidität ein deutlicher therapeutischer Nutzen von Ozanimod.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der medizinische Nutzen Ozanimods mithilfe des etablierten Fragebogens SF-36 beurteilt.

In beiden Studienphasen wurden für alle acht Dimensionen des SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden – mindestens numerisch stärkere Verbesserungen im Vergleich zum Baseline-Wert für mit Ozanimod behandelte Patienten beobachtet. Zum Ende der Induktionsphase war der Behandlungsunterschied in allen Dimensionen, mit Ausnahme der Dimension Emotionale Rollenfunktion, auch statistisch signifikant. Am stärksten ausgeprägt waren hierbei die Verbesserungen in den Dimensionen Körperlicher Schmerz (LSMD: 7,56), Körperliche Rollenfunktion (LSMD: 7,28) und Soziale Funktionsfähigkeit (LSMD: 7,07). Zum Ende der Erhaltungsphase war eine statistische Signifikanz für die Dimensionen Körperliche Rollenfunktion (LSMD: 5,39) und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (LSMD: 6,26) gegeben.

Die Bedeutung dieser Verbesserungen für die Patienten spiegelt sich auch in der subjektiven Wahrnehmung des globalen Gesundheitszustands wider. Der Wert des entsprechenden Items des SF-36 verbesserte sich, im Vergleich zum Baseline-Wert, für Patienten unter Ozanimod-Behandlung signifikant stärker, sowohl zum Ende der Induktionsphase (LSMD: 0,38) als auch zum Ende der Erhaltungsphase (LSMD: 0,32).

Darüber hinaus zeigte sich auch im Summenscore PCS für beide Studienphasen eine signifikant stärkere Verbesserung vom Baseline-Wert, mit einer LSMD von 2,95 (Ende der Induktionsphase) bzw. 2,04 (Ende der Erhaltungsphase). Für den Summenscore MCS wurden numerische Vorteile in beiden Studienphasen beobachtet, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten.

Im Einklang hiermit stehen Responderanalysen zum PCS und MCS mit einer MID von 5 Punkten: Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des PCS um ≥ 5 Punkte vom Baseline-Wert war im Ozanimod-Arm in beiden Studienphasen signifikant höher (RD von 0,150 bzw. 0,119 zum Ende der Induktions- bzw. Erhaltungsphase). Für den Summenscore MCS wurden wiederum in beiden Studienphasen numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant höhere Anteile an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte beobachtet.

Fazit zur Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bezüglich aller Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den SF-36 abgedeckt werden, demonstrierte Ozanimod mindestens numerische und überwiegend auch statistisch signifikante Vorteile. Die Vorteile waren besonders deutlich in den Aspekten der Lebensqualität ausgeprägt, die durch die CU besonders stark eingeschränkt werden, insbesondere in Bezug auf die körperlichen Auswirkungen der CU.

Zusammenfassend besteht in der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein klarer therapeutischer Nutzen von Ozanimod.

Nebenwirkungen

In der Nutzendimension Nebenwirkungen wurden UE, SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie UESI betrachtet. Neben der Bestimmung der jeweiligen Gesamtraten erfolgte auch eine Differenzierung nach SOC und PT bzw. nach UESI-Kategorie. Da keine statistischen Hypothesentests in Bezug auf mögliche Behandlungsunterschiede vorgesehen waren, wird im Folgenden der Nutzen oder Schaden von Ozanimod gegenüber Placebo im Hinblick auf Nebenwirkungen qualitativ diskutiert.

Unerwünschte Ereignisse

UE wurden in der Induktionsphase mit vergleichbarer Häufigkeit in den beiden Behandlungsarmen berichtet (Ozanimod: 40,1 % vs. Placebo: 38,0 %). Das häufigste Ereignis, Anämie, trat geringfügig häufiger unter Placebo auf. Zu den häufigsten UE, die unter Ozanimod (geringfügig) häufiger als unter Placebo auftraten, gehören Infektionen wie Nasopharyngitis oder Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Übelkeit und erhöhte Werte von Leberparametern.

In der Erhaltungsphase traten UE unter Ozanimod etwas häufiger auf als unter Placebo (49,1 % vs. 36,6 %). Ein hoher Anteil an den UE, die unter Ozanimod häufiger berichtet wurden, entfällt allerdings auf nicht patientenrelevante Laborparameter. So wiesen 11,3 % vs. 4,0 % der Patienten ein UE in der SOC Untersuchungen auf. Zu den unter Ozanimod häufiger aufgetretenen UE zählten des Weiteren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Herpes zoster und periphere Ödeme. Der Großteil an peripheren Ödemen war von mildem Schweregrad, erforderte keine Behandlung und trat bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte mit peripheren Ödemen auf.

Hinsichtlich des Auftretens von UE lässt sich zusammengefasst kein Nutzen oder Schaden von Ozanimod ableiten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Induktionsphase traten SUE selten und mit vergleichbarer Häufigkeit im Ozanimod- und Placebo-Arm auf (4,0 % vs. 3,2 %). Zu SUE, die nur unter Ozanimod-Behandlung auftraten, gehören Anämie, Appendizitis und Gastroenteritis (letzteres nur in Kohorte 2). Für alle vier Patienten, für die im Ozanimod-Arm Anämie als SUE berichtet wurde, lagen bereits zur Baseline Anzeichen einer bestehenden Anämie vor, sodass ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als unwahrscheinlich eingeschätzt wurde.

In der Erhaltungsphase waren SUE im Ozanimod-Arm geringfügig seltener als im Placebo-Arm (5,2 % vs. 7,9 %). Die einzigen SUE, die bei mehr als einem Patienten auftraten, waren CU (Krankheitsschub bzw. -verschlechterung) und Appendizitis, die jeweils häufiger im Placebo-Arm auftraten.

Ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod in Bezug auf die Häufigkeit von SUE kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Induktionsphase in beiden Behandlungsarmen nur selten auf (Ozanimod: 3,3 % vs. Placebo: 1,9 %). Am häufigsten wurden Ereignisse berichtet, die den Gastrointestinaltrakt, das Nervensystems oder das Blut- und Lymphsystem betreffen. Die einzigen schweren UE, die in der Induktionsphase bei mehr als einem Patienten auftraten, waren CU (Krankheitsschub bzw. -verschlechterung), Kopfschmerzen, Anämie und Appendizitis.

Auch in der Erhaltungsphase waren schwere UE selten (3,9 % vs. 4,0 %). Den Großteil der Ereignisse stellten charakteristische CU-Symptome dar. Die einzigen schweren UE, die in der Erhaltungsphase bei mehr als einem Patienten auftraten, waren CU (Krankheitsschub bzw. -verschlechterung) und (komplizierte) Appendizitis, jeweils ausschließlich im Placebo-Arm.

Aufgrund der insgesamt geringen Ereigniszahlen und der vergleichbaren Häufigkeit unter Ozanimod- und Placebo-Behandlung lässt sich kein Nutzen oder Schaden von Ozanimod hinsichtlich schwerer UE ableiten.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund von UE waren sowohl in der Induktionsphase (Ozanimod: 3,3 % vs. Placebo: 3,2 %) als auch der Erhaltungsphase (1,3 % vs. 2,6 %) selten und traten unter Ozanimod-Behandlung tendenziell seltener auf als unter Placebo.

Ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod in Bezug auf die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund von UE kann hieraus nicht abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse

UESI traten in der Induktionsphase unter Ozanimod-Behandlung häufiger auf als unter Placebo (3,3 % vs. 0,5 %). Ein Großteil der Ereignisse im Ozanimod-Arm betraf Leberfunktionsstörungen wie z. B. erhöhte ALT- oder AST-Werte. Des Weiteren wurden insbesondere Infektionen berichtet, darunter Herpes zoster. Alle schwerwiegenden Infektionen klangen, überwiegend ohne Veränderung der Studienmedikation, ab. Kein Fall von Herpes zoster im gesamten Studienverlauf war schwer oder schwerwiegend oder führte zu einem Therapieabbruch.

In der Erhaltungsphase war die Häufigkeit von UESI im Ozanimod-Arm gegenüber Placebo nur geringfügig erhöht (4,8 % vs. 3,1 %). Zu den häufigsten Ereignissen zählten Infektionen (v. a. Herpes zoster), Leberfunktionsstörungen (v. a. erhöhte Laborwerte) und Malignome (im Ozanimod-Arm je ein Fall eines Basalzellkarzinoms und eines rektalen Adenokarzinoms; und im Placebo-Arm je ein Fall von Brustkrebs und eines Adenokarzinoms des Kolons). Alle Fälle von Malignomen wurden als nicht mit der Studienmedikation in Verbindung stehend eingeschätzt.

Aufgrund der insgesamt geringen Zahl an aufgetretenen UESI und der nur geringfügig erhöhten Häufigkeit patientenrelevanter UESI unter Ozanimod-Behandlung ist nicht von einem Schaden durch Ozanimod im Hinblick auf UESI auszugehen.

Fazit zur Nutzendimension Nebenwirkungen

In keiner der betrachteten Kategorien von Nebenwirkungen – UE, SUE, schwere UE, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie UESI – kann ein Nutzen oder Schaden von Ozanimod gegenüber Placebo abgeleitet werden.

Somit ist in der Nutzendimension Nebenwirkungen insgesamt kein Nutzen oder Schaden von Ozanimod belegt.

Fazit zum medizinischen Zusatznutzen von Ozanimod

Die zur Nutzenbewertung herangezogene pivotale Studie TRUE NORTH weist ein niedriges Verzerrungspotential und eine hohe Ergebnissicherheit auf. Darüber hinaus sind die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die in den obigen Abschnitten zusammengefassten Ergebnisse der Studie zeigen eindrücklich die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ozanimod zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven CU – sowohl für Biologika-naive Patienten als auch für bereits mit Biologika

vorbehandelte Patienten. Ozanimod ermöglicht eine langfristige Behandlung, die für die Patienten nicht nur mit einer langfristigen Linderung oder Vermeidung der belastenden klinischen Symptome und einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist, sondern auch mit einem Abheilen der entzündeten Mukosa. Diese Mukosale Heilung einschließlich der histologischen Heilung ist von entscheidender Bedeutung, da sie mit einer verbesserten Prognose für den weiteren Erkrankungsverlauf (z. B. geringeres Risiko für Rückfälle, Hospitalisierungen, Kolektomien und die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms) assoziiert ist [5, 14-21] (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3 und Modul 3). Den konsistenten Vorteilen in allen patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte durch Ozanimod gegenüber. Auch wenn auf Basis der Placebo-kontrollierten Studie keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen gegenüber der zVT möglich ist, so demonstrieren diese Resultate dennoch eindrucksvoll den medizinischen, patientenrelevanten Nutzen von Ozanimod für die Zielpopulation.

Zum Mehrwert von Ozanimod für die Patienten tragen darüber hinaus weitere zentrale Aspekte bei. Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet besteht ausschließlich aus Patienten, die bereits auf vorangegangene CU-Therapien – mindestens auf eine konventionelle Therapie und ggf. auch auf eine Behandlung mit einem Biologikum oder JAK-Inhibitor – versagt haben. Für diese Patientenpopulation, für die aktuell nur eine sehr begrenzte Zahl an Therapieoptionen zur Verfügung steht, besteht weiterhin ein sehr hoher therapeutischer Bedarf (vgl. auch Modul 3). Derzeit werden Patienten, die mit einer konventionellen Therapie nicht mehr adäquat behandelt werden können, zum größten Teil mit Biologika behandelt, deren Anwendung jedoch im Vergleich zur konventionellen Therapie mit für die Patienten möglicherweise belastenden Infusionen bzw. Injektionen verbunden ist. Von besonderer Bedeutung ist zudem die Tatsache, dass ein großer Anteil der Patienten unter Behandlung mit den aktuell zugelassenen Therapeutika ein unzureichendes Ansprechen und/oder einen Wirkverlust im Laufe der Zeit erlebt [5, 22-28]. Im Falle der Biologika kann solch ein Wirkverlust u. a. durch die Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern bedingt sein [28-31]. Darüber hinaus ist der Einsatz der verfügbaren Wirkstoffe durch die jeweiligen Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofile eingeschränkt [22-26, 32], die sich u. a. aus der systemischen immunsuppressiven Aktivität der meisten Wirkstoffe ergeben (vgl. auch Modul 3). Aus diesen Gründen stehen für viele Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung sukzessive immer weniger Therapiealternativen zur Verfügung. Als letzte Option verbleiben häufig nur resektive chirurgische Eingriffe, denen sich immer noch ca. ein Viertel der Patienten im Laufe ihres Lebens unterziehen müssen [33, 34] und die eine Reihe von Folgeproblemen und Komplikationen nach sich ziehen können [5, 35-37] (vgl. auch Modul 3).

Als erster zur Behandlung der CU zugelassener S1P-Rezeptormodulator bietet Ozanimod einen in der CU neuartigen Wirkmechanismus. Dieser basiert auf der reversiblen Retention von krankheitsexazerbierenden Lymphozyten in sekundären Lymphorganen (vgl. Modul 2). Hierbei bleiben die Immunüberwachung und -abwehr unter Therapie mit Ozanimod weitgehend erhalten, da nur ein Teil der Lymphozyten durch die sekundären Lymphorgane zirkuliert und dort festgehalten werden kann. Andere Lymphozyten-Subpopulationen, z. B.

CCR7-negative Effektor-T-Gedächtniszellen, zirkulieren weiterhin und können wie die Zellen des angeborenen Immunsystems weiter der Immunüberwachung dienen [38-41]. Dies spiegelte sich in TRUE NORTH auch an der beobachteten Rate von Infektionen wider, die gegenüber Behandlung mit Placebo nur leicht erhöht war, wobei die Raten schwerer und schwerwiegender Infektionen mit Placebo vergleichbar waren. Ozanimod umgeht zudem aufgrund seiner hohen Selektivität für bestimmte Subtypen des S1P-Rezeptors sowie aufgrund des vorgesehenen Aufdosierungsschemas potentiell verschiedene Risiken, die mit einer unspezifischen S1P-Rezeptor-Modulation in Verbindung gebracht werden, insbesondere hinsichtlich der kardialen Sicherheit (vgl. Modul 2). In der Studie TRUE NORTH wurden unter der Behandlung mit Ozanimod kaum schwerwiegende oder schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Ozanimod somit als vorteilhaft anzusehen.

Ozanimod ist als orale Darreichungsform verfügbar, die Anwendung erfolgt einmal täglich in einer Dosierung von 1 mg Ozanimod-HCl [38]. Im Vergleich zur Anwendung von Biologika, die regelmäßige intravenöse Infusionen und/oder subkutane Injektionen erfordert, stellt die Anwendung von Ozanimod aufgrund der oralen Darreichung potentiell eine geringere therapeutische Last für die Patienten dar, was die Durchführung einer langfristigen Erhaltungstherapie vereinfacht und sich positiv auf die Therapieadhärenz auswirken könnte. Ein weiterer vor dem Hintergrund einer langfristigen Erhaltungstherapie wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass für Ozanimod – als niedermolekularem Wirkstoff – ein bei Biologika möglicher Wirkverlust aufgrund der Bildung von neutralisierenden *Anti-Drug*-Antikörpern keine Rolle spielt.

Zusammengefasst verbindet Ozanimod eine hohe Wirksamkeit und ein vorteilhaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit einer oralen Darreichungsform [4], was den breiten Einsatz des Wirkstoffs begünstigt. So stellt Ozanimod zum einen eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur langfristigen Behandlung von Patienten dar, die sich in einem noch frühen Stadium des Krankheitsverlaufs befinden, aber mit einer konventionellen Therapie nicht mehr ausreichend behandelt werden können. Zum anderen eröffnet Ozanimods neuer Wirkmechanismus eine weitere Therapieoption auch für Patienten, bei denen bereits ein Therapieversagen auf Biologika und/oder einen JAK-Inhibitor aufgetreten ist. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs für diese Patientengruppen stellt Ozanimod eine essentielle Erweiterung der Therapielandschaft der mittelschweren bis schweren aktiven CU dar.

Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV liegt ein Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffs im Falle einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten vor. Eine solche Verbesserung des therapielevanten Nutzens wurde in dieser Nutzenbewertung anhand der dargestellten Ergebnisse der pivotalen Studie TRUE NORTH sowie der obigen Ausführungen aufgezeigt. Auch wenn auf Basis der Placebo-kontrollierten Studie keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen gegenüber der zVT möglich ist, so demonstrieren die dargestellten Resultate dennoch eindrucksvoll den medizinischen, patientenrelevanten Nutzen von Ozanimod für die Zielpopulation. Somit ergibt sich in der

Gesamtschau für Ozanimod ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation CU1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Teilpopulation CU2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) oder einen JAK-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diesen nicht vertragen haben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
CU: Colitis ulcerosa; JAK: Janus-Kinase; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha	

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,

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.

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 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-348 - Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. VERTRAULICH.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-148-z (2021-B-348). Ozanimod zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. VERTRAULICH.
3. Celgene International II Sàrl (2020): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Studienbericht. VERTRAULICH.
4. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. (2021): Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. The New England journal of medicine; 385(14):1280-91.
5. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. (2020): Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Stand August 2020). Z Gastroenterol; 58:e241-e326.
6. European Medicines Agency (2018): Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. [Zugriff: 17.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf.
7. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. (2017): Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. Journal of Crohn's and Colitis; 11(6):649-70.
8. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD (2019): ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG; 114(3):384-413.
9. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. (2019): British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut; 68(Suppl 3):s1-s106.
10. Rosien U (2017): Medikamentöse Behandlung aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Arzneiverordnung in der Praxis 44(3):123-131. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201703/123.pdf>.
11. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießer K, Dignaß A (2020): Colitis ulcerosa – Diagnostische und therapeutische Algorithmen. Dtsch Arztebl International; 117(33-34):564-73.

12. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. (2020): AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*; 158(5):1450-61.
13. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. (2008): Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*; 134(4):929-36.
14. Pai RK, Jairath V, Vande Casteele N, Rieder F, Parker CE, Lauwers GY (2018): The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*; 88(6):887-98.
15. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N (2016): Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*; 14(9):1245-55.e8.
16. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, Baker KA, MacDonald JK, Zou GY, et al. (2017): Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*; 5(5):CD011256-CD.
17. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. (2011): Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*; 141(4):1194-201.
18. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD (2016): Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*; 22(8):1859-69.
19. Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, et al. (2016): Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut*; 65(3):408-14.
20. Flores BM, O'Connor A, Moss AC (2017): Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*; 86(6):1006-11.e8.
21. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L (2016): Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*; 111(12):1692-701.
22. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2003): Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab); Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Janssen-Cilag International NV (2009): Stelara® 45 mg Injektionslösung / STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. MSD Sharp & Dohme GmbH (1999): Remicade® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Infliximab); Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. MSD Sharp & Dohme GmbH (2009): Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab); Fachinformation. Stand: Oktober 2020 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Takeda GmbH (2014): Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Vedolizumab); Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

27. Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J (2015): Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 27(7):804-12.
28. Yanai H, Hanauer SB (2011): Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *The American journal of gastroenterology*; 106(4):685-98.
29. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ (2012): Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clinical pharmacology and therapeutics*; 91(4):635-46.
30. Yarur AJ, Rubin DT (2015): Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*; 21(7):1709-18.
31. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A (2018): Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therapeutic advances in gastroenterology*; 11:1-13.
32. Pfizer Pharma GmbH (2017): Xeljanz® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten (Tofacitinib); Fachinformation. Stand: September 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Biondi A, Zoccali M, Costa S, Troci A, Contessini-Avesani E, Fichera A (2012): Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World journal of gastroenterology*; 18(16):1861-70.
34. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. (2019): A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-month : DM*; 65(12):100851.
35. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ (2012): Ulcerative colitis. *The Lancet*; 380(9853):1606-19.
36. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, on behalf of EE (2013): The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*; 7(4):322-37.
37. Beddy D, Dozois EJ, Pemberton JH (2011): Perioperative complications in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 17(7):1610-9.
38. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2020): Zeposia® Hartkapseln (Ozanimod); Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Harris S, Tran JQ, Southworth H, Spencer C, Cree B, Zamvil S (2019): Effect of ozanimod on circulating leukocyte subtypes: data from a randomised, open-label, phase 1 study in patients with relapsing multiple sclerosis. *Konferenzbeitrag zum ECTRIMS Annual Meeting 2019*
40. Harris S, Tran JQ, Southworth H, Spencer CM, Cree BAC, Zamvil SS (2020): Effect of the sphingosine-1-phosphate receptor modulator ozanimod on leukocyte subtypes in relapsing MS. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*; 7(5):e839.
41. Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H, et al. (2016): Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *British journal of pharmacology*; 173(11):1778-92.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500.

43. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. (2007): A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*; 132(2):763-86.
44. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. (2019): ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*; 13(3):273-84.
45. Walsh AJ, Bryant RV, Travis SP (2016): Current best practice for disease activity assessment in IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*; 13(10):567-79.
46. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM (1987): Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*; 317(26):1625-9.
47. Naegeli AN, Hunter T, Dong Y, Hoskin B, Middleton-Dalby C, Hetherington J, et al. (2021): Full, Partial, and Modified Permutations of the Mayo Score: Characterizing Clinical and Patient-Reported Outcomes in Ulcerative Colitis Patients. *Crohn's & Colitis* 360; 3(1)
48. Dhanda AD, Creed TJ, Greenwood R, Sands BE, Probert CS (2012): Can Endoscopy Be Avoided in the Assessment of Ulcerative Colitis in Clinical Trials? *Inflammatory Bowel Diseases*; 18(11):2056-62.
49. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH (2008): Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*; 14(12):1660-6.
50. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. (2012): Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis*; 18(3):573-83.
51. Naber AH, de Jong DJ (2003): Assessment of disease activity in inflammatory bowel disease; relevance for clinical trials. *The Netherlands journal of medicine*; 61(4):105-10.
52. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. (2012): Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 142(2):257-65.e1-3.
53. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. (2005): Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*; 353(23):2462-76.
54. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. (2014): Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*; 146(1):96-109.e1.
55. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. (2014): Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*; 146(1):85-95.
56. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. (2013): Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*; 369(8):699-710.
57. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. (2020): Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*; 158(3):562-72.e12.
58. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. (2019): Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*; 381(13):1201-14.

59. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. (2017): Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*; 376(18):1723-36.
60. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. (2007): Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*; 13(9):1135-40.
61. Cunliffe RN, Scott BB (2002): Monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 16(4):647-62.
62. Present DH (2000): How to do without steroids in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*; 6(1):48-57.
63. Rhen T, Cidlowski JA (2005): Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine*; 353(16):1711-23.
64. Stein RB, Hanauer SB (2000): Comparative Tolerability of Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Drug Safety*; 23(5):429-48.
65. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. (2001): Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*; 56(4):279-84.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Reslizumab. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4861/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_ZD.pdf.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Belimumab. [Zugriff: 13.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_TrG.pdf.
69. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. (2008): European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*; 2(1):1-23.
70. Danese S, Fiocchi C (2011): Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*; 365(18):1713-25.
71. Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R (2000): A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*; 47(3):404-9.
72. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, Lemmens B, Sagaert X, Bessissow T, et al. (2017): A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*; 11(3):305-13.

73. Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH (2014): Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *Journal of Crohn's & colitis*; 8(12):1582-97.
74. Rabin R, Charro Fd (2001): EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*; 33(5):337-43.
75. The EuroQol group (1990): EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*; 16(3):199-208.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. [Zugriff: 27.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). [Zugriff: 29.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) [Zugriff: 29.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 - Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 29.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6789/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_TrG.pdf.
80. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care*; 31(3):247-63.
81. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*; 30(6):473-83.
82. Mapi Research Trust SF-36 Health Survey (SF-36® / SF-36v2®). [Zugriff: 27.04.2021]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/sf-36-health-survey>.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab; Verfahrensnummer D-119. [Zugriff: 27.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3021/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_TrG.pdf.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Guselkumab; Verfahrensnummer D-330. [Zugriff: 27.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf.
85. Ellert U, Kurth B-M (2004): Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz; 47:1027-32.
86. Celgene (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT02435992). Stand des Eintrags: 01.09.2021. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02435992>
87. Celgene International II Sàrl (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - EU-CTR (2015-000319-41). [Zugriff: 24.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000319-41
88. Celgene (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT02435992). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435992>
89. Celgene International II Sàrl (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - AMIce (2015-000319-41). [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials>
90. Celgene (2019): RPC01-3103 / U1111-1230-3228 - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT03915769). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03915769>
91. Celgene (2019): RPC01-3103 / U1111-1230-3228 - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT03915769). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 24.09.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915769>
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. [Zugriff: 23.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5071/2021-10-21_AM-RL-VI_6-Mercaptopurin-CED.pdf.
93. Neurath MF, Stange EF (2000): Evidenzbasierte Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Dtsch Arztebl International; 97(28-29):A-1977.
94. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J (2021): Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche

Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. [Zugriff: 07.05.2021]. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-21.03>.

95. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.

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

Tabelle 4-95 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to September 22, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong <i>et al.</i> 2006 [95], „Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ozanimod* OR zeposia).mp.	117
2	(rpc1063 OR "rpc 1063" OR rpc-1063).mp.	11
3	1 OR 2	118
4	randomized controlled trial.pt.	544277
5	randomized.mp.	920281
6	placebo.mp.	228858
7	4 OR 5 OR 6	986262
8	3 AND 7	34

Tabelle 4-96 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	Embase 1974 to 2021 September 22	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong <i>et al.</i> 2006 [95], „Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ozanimod/	418
2	(ozanimod* OR zeposia).mp.	438
3	(rpc1063 OR "rpc 1063" OR rpc-1063).mp.	124
4	1 OR 2 OR 3	472
5	(random* OR double-blind*).tw.	1757951
6	placebo*.mp.	481283
7	5 OR 6	1971553
8	4 AND 7	179

Tabelle 4-97 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	23.09.2021	
Zeitsegment	<i>Keine zeitliche Einschränkung</i>	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in #5	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ozanimod*	117
2	zeposia	1
3	rpc1063 OR rpc-1063 OR "rpc 1063"	37
4	#1 OR #2 OR #3	130
5	#1 OR #2 OR #3; Limit: In Trials	126

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

Tabelle 4-98 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.09.2021
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	ozanimod OR zeposia OR rpc1063 OR rpc-1063 OR “rpc 1063”
Treffer	31

Tabelle 4-99 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	23.09.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	ozanimod* OR zeposia OR rpc1063 OR rpc-1063 OR “rpc 1063”
Treffer	11

Tabelle 4-100 (Anhang): Suche nach RCT mit Ozanimod – Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	23.09.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	ozanimod* OR zeposia OR rpc1063 OR rpc-1063 OR “rpc 1063”
Treffer	175 Einträge zu 30 Studien

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 1) genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-101 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
1	Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH (2018): Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 47:162– 175. https://doi.org/10.1111/apt.14422	A2
2	Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S <i>et al.</i> (2018): Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. <i>Int J Clin Pharm</i> 40:1411–1419. https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4	A6
A1 – Population nicht wie definiert A2 – Prüfintervention nicht wie definiert A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A5 – keine Studie im RCT-Design A6 – Studiendauer < 52 Wochen A7 – Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen (z. B. keine Volltextpublikation, Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten); Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch A8 – Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (nur für Treffer aus der Cochrane Library)		

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 1) genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-102 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
1	Bristol-Myers Squibb (2021): IM047-013 - An Open-Label Taste Assessment of Ozanimod in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT05001152). Stand des Eintrags: 05.09.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05001152	A1
2	Celgene (2021): RPC-1063-MS-010 2021-001847-28 (EudraCT Number) - A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Immune Response to, and the Safety of, Vaccines in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Who Receive Oral Ozanimod Compared to Non-Pegylated Interferon (IFN)- β or No Disease Modifying Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT05028634). Stand des Eintrags: 31.08.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05028634	A1
3	Celgene (2021): RPC-1063-CP-005 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Controlled (Phenelzine), Comparator-Controlled (Rasagiline), Multiple-Dose, Parallel-Group Study to Investigate the Pressor Effect of Oral Tyramine During Ozanimod Treatment in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04978298). Stand des Eintrags: 27.07.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04978298	A1
4	Celgene (2020): RPC-1063-CP-004 U1111-1257-6851 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Mild or Moderate Hepatic Impairment on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod - ClinicalTrials.gov (NCT04639115). Stand des Eintrags: 27.05.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04639115	A1
5	Celgene (2020): RPC-1063-CP-003 U1111-1256-5078 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Parallel-group, Open-label, Single-dose, Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Ozanimod in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04528290). Stand des Eintrags: 20.09.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04528290	A1

6	Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Quebec (2020): 2021-3474 - A Randomized Trial on Efficacy and Safety of Ozanimod for the Treatment of COVID-19 Patients Requiring Oxygen Support - A Pilot Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04405102). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04405102	A1
7	Celgene (2019): RPC-1063-CP-002 U1111-1244-6464 (Other Identifier: WHO) - A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Single Oral Doses of Ozanimod in Healthy Adult Chinese Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04211558). Stand des Eintrags: 25.03.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04211558	A1
8	Celgene (2019): RPC-1063-CP-001 U1111-1239-1156 (Other Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine on the Single-dose Pharmacokinetics of Ozanimod and Major Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT04149678). Stand des Eintrags: 24.08.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04149678	A1
9	Celgene (2019): RPC-1063-MS-001 U1111-1240-5667 (Other Identifier: WHO) - A Multicenter, Longitudinal, Open-Label, Single-Arm Study Describing Cognitive Processing Speed Changes in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Ozanimod (RPC-1063) - ClinicalTrials.gov (NCT04140305). Stand des Eintrags: 20.08.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04140305	A1
10	Celgene (2019): RPC01-3103 U1111-1230-3228 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT03915769). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03915769	A7
11	Celgene (2018): RPC01-1913 U1111-1218-6630 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Pressor Response to Oral Tyramine in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03694119). Stand des Eintrags: 19.07.2019. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694119	A1
12	Celgene (2018): RPC01-1914 U1111-1215-6267 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Blood Pressure and Heart Rate Response to Pseudoephedrine in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03644576). Stand des Eintrags: 30.05.2019. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03644576	A1
13	Celgene (2018): RPC01-1915 U1111-1219-5905 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 1, Multi-center, Extension Study to Further Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ozanimod and Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03665610). Stand des Eintrags: 06.02.2019. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03665610	A1

14	Celgene (2018): RPC01-1912 U1111-1215-6965 (Other Identifier: WHO) - A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of the Modulators of the Cytochrome P450 (CYP) 2C8 and/or 3A on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and CC112273 in Healthy Adult Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03624959). Stand des Eintrags: 30.05.2019. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03624959	A1
15	Celgene (2018): RPC01-3204 U1111-1203-8203 (Registry Identifier: WHO) 2017-004295-55 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03467958). Stand des Eintrags: 15.02.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03467958	A1
16	Celgene (2018): RPC01-3203 U1111-1203-8002 (Registry Identifier: WHO) 2017-004294-14 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03464097). Stand des Eintrags: 15.02.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03464097	A1
17	Celgene (2018): RPC01-3202 U1111-1203-7949 (Registry Identifier: WHO) 2017-004293-33 (EudraCT Number) - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03440385). Stand des Eintrags: 03.03.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03440385	A1
18	Celgene (2018): RPC01-3201 U1111-1203-7225 (Registry Identifier: WHO) 2017-004292-31 (EudraCT Number) - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03440372). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03440372	A1
19	Celgene (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - ClinicalTrials.gov (NCT02994381). Stand des Eintrags: 27.01.2017. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02994381	A1
20	Celgene (2016): RPC01-1001 - A Phase I, Multicenter, Randomized, 12-Week, Open-Label Study to Evaluate the Multiple Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC 1063 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT02797015). Stand des Eintrags: 27.03.2018. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02797015	A1
21	Celgene (2015): RPC01-3001 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02576717). Stand des Eintrags: 22.07.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02576717	A1
22	Celgene (2015): RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial With Extension Period to Access Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02531113). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02531113	A1

23	Celgene (2015): RPC01-3102 2015-001600-64 (EudraCT Number) U1111-1218-0284 (Registry Identifier: WHO) - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT02531126). Stand des Eintrags: 18.05.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02531126	A5
24	Celgene (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT02435992). Stand des Eintrags: 01.09.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02435992	E
25	Celgene (2014): RPC01-301 2014-002320-27 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02294058). Stand des Eintrags: 25.11.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02294058	A1
26	Celgene (2014): RPC01-201-PartB 2012-002714-40 (EudraCT Number) - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02047734). Stand des Eintrags: 11.02.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02047734	A1
27	Celgene (2012): RPC01-202 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy With RPC1063 in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT01647516). Stand des Eintrags: 19.05.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01647516	A6
28	Celgene (2012): RPC01-201-PartA 2012-002714-40 (EudraCT Number) - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01628393). Stand des Eintrags: 11.02.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01628393	A1
29	Kessler Foundation (2021): R-1150-21 - An Examination of Cognitive Fatigue Using Functional Neuroimaging - ClinicalTrials.gov (NCT04885894). Stand des Eintrags: 13.05.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04885894	A1
30	Johns Hopkins University (2018): IRB00143534 - A Pragmatic Trial to Evaluate the Intermediate-term Effects of Early, Aggressive Versus Escalation Therapy in People With Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT03500328). Stand des Eintrags: 16.09.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03500328	A1
31	The Cleveland Clinic (2018): CCF 18-326 - Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation Approaches for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT03535298). Stand des Eintrags: 14.07.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03535298	A1

A1 – Population nicht wie definiert
 A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
 A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert
 A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
 A5 – keine Studie im RCT-Design
 A6 – Studiendauer < 52 Wochen
 A7 – Keine Ergebnisdarstellung verfügbar; Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen;
 Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
 E – Eingeschlossen

Tabelle 4-103 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
32	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): RPC01-301 - A Phase 3, multi-center, randomized, Double-Blind, double-dummy, active controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of RPC1063 administered orally to relapsing multiple sclerosis patients. - EU-CTR (2014-002320-27). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002320-27	A1
33	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2014): RPC01-201 - A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled (Part A) And Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled (Part B), Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - EU-CTR (2012-002714-40). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002714-40	A1
34	Celgene International II Sàrl (2015): RPC01-3102 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - EU-CTR (2015-001600-64). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001600-64	A5
35	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - EU-CTR (2015-002500-91). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002500-91	A1
36	Celgene International II Sàrl (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - EU-CTR (2015-000319-41). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000319-41	E

37	Celgene International II Sàrl (CISII) a wholly owned subsidiary of Celgene Corporation (2015): RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial with Extension Period to Assess Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - EU-CTR (2015-002025-19). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002025-19	A1
38	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2012): RPC01-202 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study To Evaluate The Clinical Efficacy And Safety Of Induction Therapy With RPC1063 In Patients With Moderately To Severely Active Ulcerative Colitis - EU-CTR (2012-003123-38). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003123-38	A6
39	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3203 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004294-14). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004294-14	A1
40	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3201 - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004292-31). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004292-31	A1
41	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3202 - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004293-33). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004293-33	A1
42	Celgene International II Sàrl (2018): RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - EU-CTR (2017-004295-55). [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004295-55	A1
A1 – Population nicht wie definiert A2 – Prüfintervention nicht wie definiert A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A5 – keine Studie im RCT-Design A6 – Studiendauer < 52 Wochen A7 – Keine Ergebnisdarstellung verfügbar; Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch E – Eingeschlossen		

Tabelle 4-104 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
43	Kessler Foundation (2021): R-1150-21 - An Examination of Cognitive Fatigue Using Functional Neuroimaging - WHO ICTRP (NCT04885894). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04885894	A1
44	Celgene (2020): RPC-1063-CP-004 U1111-1257-6851 - A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Mild or Moderate Hepatic Impairment on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod - WHO ICTRP (NCT04639115). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639115	A1
45	Celgene (2020): RPC-1063-CP-003 U1111-1256-5078 - A Phase 1, Randomized, Parallel-group, Open-label, Single-dose, Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Ozanimod in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT04528290). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04528290	A1
46	Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Quebec (2020): 2021-3474 - A Randomized Trial on Efficacy and Safety of Ozanimod for the Treatment of COVID-19 Patients Requiring Oxygen Support - A Pilot Trial - WHO ICTRP (NCT04405102). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04405102	A1
47	Celgene (2019): RPC-1063-CP-002 U1111-1244-6464 - A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Single Oral Doses of Ozanimod in Healthy Adult Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT04211558). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211558	A1
48	Celgene (2019): RPC-1063-CP-001 U1111-1239-1156 - A Phase 1, Randomized, Parallel-group, Open-label Study to Evaluate the Effect of Cyclosporine on the Single-dose Pharmacokinetics of Ozanimod and Major Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT04149678). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04149678	A1
49	Celgene (2019): RPC-1063-MS-001 U1111-1240-5667 - A Multicenter, Longitudinal, Open-Label, Single-Arm Study Describing Cognitive Processing Speed Changes in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Ozanimod (RPC-1063) - WHO ICTRP (NCT04140305). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140305	A1
50	Celgene (2019): RPC01-3103 U1111-1230-3228 - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Oral Ozanimod to Evaluate Efficacy and Long-term Safety in Japanese Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT03915769). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915769	A7

51	Celgene (2018): RPC01-1915 U1111-1219-5905 - A Phase 1, Multi-center, Extension Study to Further Evaluate the Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Ozanimod and Active Metabolites in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03665610). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665610	A1
52	Celgene (2018): RPC01-1913 U1111-1218-6630 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Pressor Response to Oral Tyramine in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03694119). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694119	A1
53	Celgene (2018): RPC01-1914 U1111-1215-6267 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Ozanimod on Blood Pressure and Heart Rate Response to Pseudoephedrine in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03644576). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644576	A1
54	Celgene (2018): RPC01-1912 U1111-1215-6965 - A Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Effect of the Modulators of the Cytochrome P450 (CYP) 2C8 and/or 3A on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ozanimod and CC112273 in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT03624959). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624959	A1
55	Celgene (2018): 2017-004295-55 RPC01-3204 U1111-1203-8203 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03467958). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03467958	A1
56	Celgene (2018): 2017-004294-14 RPC01-3203 U1111-1203-8002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Maintenance Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (NCT03464097). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464097	A1
57	Celgene International II Sàrl (2018): NCT03440372 RPC01-3201 - Induction Study #1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004292-31). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004292-31-LV	A1
58	Celgene International II Sàrl (2018): 2017-004295-55-HU RPC01-3204 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Oral Ozanimod for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004295-55). Stand des Eintrags: 09.11.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004295-55-SK	A1
59	Celgene International II Sàrl (2018): NCT03440385 RPC01-3202 - Induction Study #2 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Ozanimod as Induction Therapy for Moderately to Severely Active Crohn's Disease - WHO ICTRP (2017-004293-33). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004293-33-HU	A1

60	Celgene (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - WHO ICTRP (NCT02994381). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994381	A1
61	Celgene International II Sàrl (2016): RPC01-1909 - A Phase I, Single-Centre, Single Dose Oral Excretion Balance Study of [14C]-RPC1063 in Healthy Male Adults - ADME study of [14C]-RPC1063 in healthy male subjects (QCL117686) - WHO ICTRP (2016-003073-18). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003073-18-GB	A1
62	Celgene (2016): RPC01-1001 - A Phase I, Multicenter, Randomized, 12-Week, Open-Label Study to Evaluate the Multiple Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RPC 1063 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT02797015). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02797015	A1
63	Celgene International II Sàrl (CIS II), a wholly owned subsidiary of Celgene Corporation (2015): 126,740 2015-002025-19-HU NCT02531113 RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial with Extension Period to Assess Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - WHO ICTRP (2015-002025-19). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002025-19-PL	A1
64	Receptos Inc, (2015): A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (PER-024-15). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-15	A1
65	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): 2015-002500-91-HU NCT02576717 RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - Open Label Extension (OLE) study - WHO ICTRP (2015-002500-91). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002500-91-BE	A1
66	Celgene International II Sàrl (CIS II) (2015): NCT02576717 RPC01-3001 - A Multi-Site, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis - Open Label Extension (OLE) study - WHO ICTRP (2015-002500-91). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002500-91-HU	A1
67	Celgene (2015): RPC01-2201 - A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Induction Trial With Extension Period to Access Endoscopic Improvement and Changes in Intestinal and Serum Biomarkers in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Receiving Oral RPC1063 as Induction Therapy - WHO ICTRP (NCT02531113). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531113	A1

68	Celgene International II Sàrl (2015): NCT02531126 RPC01-3102 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Trial of Oral RPC1063 as Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Efficacy and Safety Study of long-term RPC1063 in Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (2015-001600-64). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001600-64-CZ	A5
69	Celgene (2015): RPC01-3101 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Oral RPC1063 as Induction and Maintenance Therapy for Moderate to Severe Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT02435992). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435992	E
70	Celgene (2014): 2014-002320-27 RPC01-301 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled, Parallel Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of RPC1063 Administered Orally To Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT02294058). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294058	A1
71	Celgene (2014): 2012-002714-40 RPC01-201-PartB - A Phase 2/3, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled (Part A) and Double-blind, Double-dummy, Active-controlled (Part B), Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RPC1063 Administered Orally to Relapsing Multiple Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT02047734). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02047734	A1
72	Celgene (2012): RPC01-202 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Parallel-Group Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Induction Therapy With RPC1063 in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - WHO ICTRP (NCT01647516). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647516	A6
A1 – Population nicht wie definiert A2 – Prüfintervention nicht wie definiert A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A5 – keine Studie im RCT-Design A6 – Studiendauer < 52 Wochen A7 – Keine Ergebnisdarstellung verfügbar; Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch E – Eingeschlossen		

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 4-105 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 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRUE NORTH (RPC01-3101)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäre Studienziele</u> Die primären Ziele der Studie TRUE NORTH waren es zu bestimmen, ob Ozanimod (RPC1063) in seiner klinischen Wirksamkeit bezüglich der Induktion sowie der Erhaltung der klinischen Remission bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU Placebo überlegen ist. <u>Sekundäre Studienziele</u> • Bestimmen, ob Ozanimod in seiner klinischen Wirksamkeit bezüglich der Induktion und Erhaltung eines klinischen Ansprechens Placebo überlegen ist • Bestimmen, ob Ozanimod in seiner klinischen Wirksamkeit bezüglich des Erreichens einer endoskopischen Verbesserung Placebo überlegen ist • Bestimmen, ob Ozanimod in seiner klinischen Wirksamkeit bezüglich des Erreichens einer histologischen Remission Placebo überlegen ist • Bestimmen, ob Ozanimod in seiner klinischen Wirksamkeit bezüglich der Erhaltung der klinischen Remission bei Patienten, die unter Induktionsbehandlung eine klinische Remission erreicht haben, Placebo überlegen ist (anhaltende klinische Remission sowie dauerhafte klinische Remission) • Bestimmen, ob Ozanimod in seiner klinischen Wirksamkeit bezüglich des Erreichens einer Kortikosteroid-freien klinischen Remission Placebo überlegen ist • Bestimmen der Sicherheit und Verträglichkeit von Ozanimod bei Patienten mit CU
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	Die Studie TRUE NORTH war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von oral

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	verabreichtem Ozanimod bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU. Die Studie TRUE NORTH bestand aus zwei Studienphasen, einer zehnwöchigen Induktionsphase und einer sich anschließenden 42-wöchigen Erhaltungsphase bis zu einer Gesamtbehandlungsdauer von 52 Wochen. Die Induktionsphase umfasste zwei Kohorten, in denen die Studienteilnehmer für zehn Wochen die Studienmedikation erhielten und anschließend bezüglich des Erreichens eines klinischen Ansprechens oder einer klinischen Remission evaluiert wurden. In Kohorte 1 wurden die Studienteilnehmer in einem Verhältnis von 2:1 auf Ozanimod oder Placebo randomisiert und verblindet behandelt. In der einarmigen Kohorte 2 erhielten alle Studienteilnehmer unverblindet Ozanimod. Studienteilnehmer, die nach Abschluss der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen oder eine klinische Remission gemäß definierten Kriterien zeigten, konnten an der Erhaltungsphase teilnehmen. Für die Teilnehmer der Erhaltungsphase fand eine erneute Randomisierung wie folgt statt: Studienteilnehmer, die in der Induktionsphase mit Ozanimod behandelt worden waren (in Kohorte 1 oder Kohorte 2), wurden im Verhältnis 1:1 auf Ozanimod oder Placebo re-randomisiert. Studienteilnehmer, die in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten, erhielten ohne erneute Randomisierung, aber weiterhin verblindet, auch in der Erhaltungsphase weiterhin Placebo. Studienteilnehmer, die kein klinisches Ansprechen während der Induktionsphase erreichten, während der Erhaltungsphase einen Krankheitsschub erlitten oder die Erhaltungsphase abschlossen, konnten an der offenen Extensionsstudie RPC01-3102 teilnehmen oder beendeten die Studie nach einer 90-tägigen Nachbeobachtungsphase. Gemäß Studienprotokoll waren separate Auswertungen der Induktions- und der Erhaltungsphase vorgesehen. Die für statistische Testungen vorgesehenen Auswertungspopulationen umfassten für die Induktionsphase nur Kohorte 1 und für die Erhaltungsphase nur die re-randomisierten Teilnehmer. <i>Anmerkung zu ursprünglich vorgesehener weiterer Kohorte: Gemäß Studienprotokoll (ab Amendment 5.0/Version 6.0 vom 16.11.18) war auch der Einschluss von bis zu 150 jugendlichen Patienten mit CU im Alter von 12 bis < 18 Jahren in einer separaten Kohorte 3 vorgesehen. Alle Analysen für diese Kohorte sollten getrennt von den Analysen für erwachsene Patienten erfolgen und rein explorativen Zwecken dienen. Da jedoch keine jugendlichen Studienteilnehmer rekrutiert wurden, wird im Folgenden auf Kohorte 3 nicht weiter eingegangen.</i>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	<u>Version 2.0 – Global, 07.06.2016</u> • Zusätzlicher Erhebungszeitpunkt (Woche 28) für Endpunkt Arbeitsproduktivität ergänzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Liste der Sicherheitsendpunkte, deren Veränderung vom Baseline-Wert erhoben wird, um Lungenfunktionsprüfung ergänzt; körperliche Untersuchung entfernt • Zeitfenster für Visiten I2 und M2 von drei auf fünf Tage verlängert, um ausreichenden Zeitraum für die durchzuführenden Prozeduren zu ermöglichen • Vollständige Untersuchung der Haut nach Läsionen als weitere erforderliche Maßnahme im Rahmen der körperlichen Zwischenuntersuchungen ergänzt • Einschlusskriterium 2: Klarstellung, dass die endoskopische und histopathologische Untersuchung im Rahmen des Screenings stattfinden konnten • Einschlusskriterium 5: Klarstellung, dass die Dosis der erforderlichen Medikation vor der Screening-Endoskopie stabil sein musste • Einschlusskriterium 6: Klarstellung, bei welchen potentiellen Studienteilnehmern eine Koloskopie vor Studienteilnahme erforderlich war • Ausschlusskriterium 3: Klarstellung, dass eine Polymerase-Kettenreaktion (<i>polymerase chain reaction</i>, PCR) zum Ausschluss falsch positiver Ergebnisse nutzbar ist. Zeitfenster für erforderliche negative Stuhlkultur bezüglich Pathogenen geändert auf 60 Tage beginnend mit Tag 1 • Ausschlusskriterium 8: Ausschluss potentieller Studienteilnehmer mit einer Vorgeschichte von Uveitis (innerhalb des vergangenen Jahres) • Ausschlusskriterium 14: Ausschluss potentieller Studienteilnehmer mit Biologika-Behandlung innerhalb der vergangenen zehn Wochen oder fünf Eliminations-Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum kürzer war) • Ausschlusskriterium 16: Klarstellung, dass topische rektale Kortikosteroide innerhalb von zwei Wochen vor der Screening-Endoskopie nicht erlaubt waren • Tofacitinib als ausgeschlossene Medikation innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening ergänzt • Ausschlusskriterium 28 (jetzt: 27): Erweiterung aller zur Behandlung der CU zugelassenen Biologika statt ausschließlich TNF-α-Antagonisten • Ausschlusskriterium 32 (jetzt: 33): Anpassung des Grenzwerts der Hämoglobin-Konzentration auf < 8,0 g/dl • QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel aus Ausschlusskriterien, Liste ausgeschlossener Arzneimittel und Tabelle verbotener kardialer Arzneimittel entfernt • Detailanpassungen bezüglich Kolon-Biopsien • Spezifizierungen zur Erhebung verschiedener Laborparameter • Zusätzliche alternative Definition der klinischen Remission in Liste der Sensitivitätsanalysen ergänzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Beschreibung der primären Wirksamkeitsanalyse angepasst, da Ergebnisse als OR statt RR angegeben wurden - Anweisungen für Imputation fehlender Subskalen-Werte entfernt - Regeln für Therapieversagen für alle primären Analysen zu Sicherheitsendpunkten ergänzt <u>Version 3.0 – Global, 07.06.2017</u> - Beschränkung des Anteils von Studienteilnehmern mit anti-TNF-Vorbehandlung von $\leq 30\%$ auf ca. 35 % angehoben, um steigende Zahl von Patienten mit vorheriger Biologika-Therapie widerzuspiegeln - Verbot der Begleitbehandlung mit Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren und -Induktoren aufgehoben aufgrund von Ergebnissen der Studie RPC01-1902 - Verbot der Begleitbehandlung mit Beta-Blockern und Calciumkanalblockern aufgehoben aufgrund von Ergebnissen der Studie RPC01-1908 <u>Version 4.0 – Global, 07.12.2017</u> - Verhältnis der Zahl der Studienteilnehmer in Kohorten 1 bzw. 2 angepasst (ohne Veränderung der Gesamt-Fallzahl), um Beschränkung des Gesamtanteils von Studienteilnehmern mit anti-TNF-Vorbehandlung wieder auf ursprünglichen Wert von $\leq 30\%$ zu bringen; mit einem Limit von $\leq 50\%$ für Kohorte 2. Beschränkungen basierten auf Erkenntnissen aus dem klinischen Entwicklungsprogramm zum erwarteten Ansprechen von Studienteilnehmern mit anti-TNF-Vorbehandlung - Spezifizierung der Abläufe, um kontinuierliche Rekrutierung von Teilnehmern mit anti-TNF-Vorbehandlung zu ermöglichen - Klarstellung zum Zugang zu <i>optical coherence tomography</i> (OCT)-Bildern, insbesondere bei Verdacht auf Makulaödeme - Klarstellung des Zeitpunktes der Entblindung - Klarstellung, dass die Gruppenzuteilung von Studienteilnehmern, die in Kohorte 1 in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten, während der Erhaltungsphase für den Sponsor entblindet war <u>Version 5.0 – Global, 29.05.2018</u> - Klarstellung, dass Vergrößerung von Kohorte 2 nötig sein könnte, um statistische Power für die Erhaltungsphase sicherzustellen 75-Tage (± 10 Tage) Follow-Up-Visite zur Sicherstellung adäquater Erhebung möglicher UE im Zusammenhang mit Ozanimod ergänzt; basierend auf Halbwertszeit des (neu in die Beschreibung von Ozanimod aufgenommenen) Metaboliten CC112273

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zusätzliche Erhebung der absoluten Lymphozytenzahl (ALC) für Patienten mit einer bestätigten ALC < 200/μl ergänzt, sowie Beendigung der Studienteilnahme für diese Patienten, um den Rebound-Effekt nach langfristiger Anwendung von Ozanimod zu untersuchen • Richtlinien für weitere Untersuchungen der Leberfunktion für den Fall des Therapieabbruchs aufgrund erhöhter Werte der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) > 5 × des oberen Normalwertes (<i>upper limit of normal</i>, ULN), oder ALT oder AST > 3 × ULN und Bilirubin > 2 × ULN ergänzt • Inhibitoren des <i>breast cancer resistance</i>-Protein zur Liste verbotener Medikationen hinzugefügt aufgrund einer potentiellen Wechselwirkung mit einem Präkursor eines aktiven Metaboliten von Ozanimod, wie in einer Phase-1-Arzneimittelwechselwirkungs-Studie beobachtet • Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren zur Liste verbotener Medikationen hinzugefügt aufgrund von <i>in vitro</i>-Daten zu möglicher Wechselwirkung eines aktiven Metaboliten von Ozanimod mit MAO-B • Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren und -Induktoren zur Liste verbotener Medikationen hinzugefügt, da <i>in vitro</i>-Daten eine weitere Verstoffwechselung eines aktiven Metaboliten von Ozanimod durch Cytochrom P450 2C8 zeigten • Anpassung der statistischen Analysemethodik: Ersetzungsstrategie von <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF) zu Non-Responder/Non-Remitter-Imputation (NRI) geändert <u>Version 6.0 – Global, 16.11.2018</u> • Ergänzung einer weiteren, separaten Kohorte (Kohorte 3) zum Einschluss jugendlicher Patienten aufgrund einer Anfrage der FDA; Ergänzung spezifischer Protokollvorgaben für jugendliche Patienten • Anpassung der statistischen Analysemethodik: Verwendung der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definitionen für klinische Remission bzw. klinisches Ansprechen statt der auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definitionen, um mögliche Subjektivität durch die Subskala globale Beurteilung des Arztes zu vermeiden • Hinzufügen zweier neuer Wirksamkeitsendpunkte unter Verwendung der auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definitionen der klinischen Remission bzw. des klinischen Ansprechens • Cholestyramin aus Liste verbotener Medikationen entfernt, da keine Auswirkung einer Gallensäure-Malabsorption auf den CU-Erkrankungsstatus bekannt war

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		75-Tage Follow-Up-Visite um Blutabnahme für hämatologische Untersuchungen und optionale Erhebungen zur Sicherheit ergänzt <u>Version 7.0 – Global, 20.05.2019</u> 75-Tage Follow-Up-Visite zu 90-Tage Follow-Up-Visite geändert, aufgrund der geschätzten Dauer der Elimination der aktiven Hauptmetaboliten von Ozanimod in der Mehrheit der Studienteilnehmer (fünf Halbwertszeiten der Metaboliten CC112273 und CC1084037 und unter Berücksichtigung üblicher Schwankungen von Eliminations-Halbwertszeiten zwischen Individuen) - Vorgabe zur Empfängnisverhütung bei Männern aus Einschlusskriterien entfernt, da auch unter konservativen Annahmen der Konzentration von Ozanimod in der Samenflüssigkeit die erwartete Exposition für weibliche Partnerinnen ein vernachlässigbares Risiko darstellte - Kriterien und Richtlinien für kardiales Monitoring während der Einnahme der ersten Dosis und während der Aufdosierungsphase angepasst - Kriterien zum Therapieversagen angepasst: Ergänzung von Tofacitinib in Liste verbotener Behandlungen; Änderung des Kriteriums „Einnahme systemischer Kortikosteroide zur Behandlung anderer Erkrankungen als CU für > 7 Tage“ zu „[...] > 14 Tage“ <i>International Normalized Ratio</i> (INR) als Kriterium für Therapieabbruch hinsichtlich Auswirkungen auf die Leber entfernt, da eine Arzneimittel-induzierte Leberschädigung gemäß dem Hy'schen Gesetz als Erhöhung der ALT/AST-Werte in Verbindung mit einer Erhöhung des Bilirubin-Werts (aber nicht zwangsweise der INR) definiert ist <u>Version 5.2 – Länderspezifisch für Italien, 21.02.2020</u> - Zwei Endpunkte aus Liste weiterer Endpunkte entfernt: Anteil von Patienten in klinischer Remission, nach Definition basierend auf 4-Komponenten-Mayo-Score, zu Woche 10 und Anteil von Patienten mit klinischem Ansprechen, nach Definition basierend auf 4-Komponenten-Mayo-Score, zu Woche 10 <u>Protocol Clarification Letter – Global, 04.03.2020</u> - Endpunkt Anteil von Patienten, die sowohl zu W10 als auch W52 in klinischer Remission waren, bezogen auf gesamte ITT-Population der Erhaltungsphase, an sechste (und somit letzte; zuvor dritte) Position in der hierarchischen Liste zentraler sekundärer Endpunkte verschoben, da ein weiterer sehr ähnlicher Endpunkt (Anteil von Patienten in klinischer Remission zu W52 in der Subpopulation der Patienten, die zu W10 in klinischer Remission waren) mit höherer Priorität vorliegt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Alter 18-75 Jahre 2. CU, diagnostiziert mindestens drei Monate vor dem Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation. Die Diagnose sollte durch klinische und endoskopische Evidenz bestätigt und durch einen histopathologischen Bericht gestützt sein (Endoskopie und Histopathologie können im Rahmen des Screenings durchgeführt werden, falls kein vorheriger Bericht vorliegt) 3. Ausdehnung der CU ≥ 15 cm vom Anus, nachgewiesen durch die Baseline-Endoskopie (flexible Sigmoidoskopie oder Koloskopie) 4. Aktive CU, definiert als Wert des 4-Komponenten-Mayo-Scores von 6 bis 12, mit einem Wert der Subskala Endoskopie ≥ 2, einem Wert der Subskala Rektalblutungen ≥ 1 und einem Wert der Subskala Stuhlfrequenz ≥ 1 5. Aktuelle Behandlung mit mindestens einer der folgenden Therapien, sowie Fortführung dieser Therapien während der Induktionsphase: • Orale Aminosalizylate in therapeutisch wirksamer Dosierung (z. B. Mesalamin, Sulfasalazin, Olsalazin, Balsalazid), mit stabiler Dosierung für mindestens drei Wochen vor der Screening-Endoskopie • Prednison (Dosis ≤ 20 mg pro Tag) oder Äquivalent, mit stabiler Dosierung für mindestens zwei Wochen vor der Screening-Endoskopie • Budesonid Multi-Matrix (MMX)-Behandlung, mit stabiler Dosierung für mindestens zwei Wochen vor der Screening-Endoskopie 6. Durchgeführte Koloskopie (oder Bereitschaft zur Durchführung einer Koloskopie im Rahmen des Screenings): • innerhalb der vergangenen zwei Jahre zur Untersuchung auf Dysplasien bei Vorliegen einer Linksseitencolitis für > 12 Jahre oder einer ausgedehnten/Pan-Colitis für > 8 Jahre (es sei denn, es liegen anderslautende Empfehlungen lokaler und nationaler Leitlinien vor) • innerhalb der vergangenen fünf Jahre zur Untersuchung auf Polypen bei einem Alter > 45 Jahre • Falls orale Aminosalizylate oder Kortikosteroide kürzlich abgesetzt wurden, so muss das Absetzen mindestens zwei Wochen vor der Endoskopie zur Bestimmung des Baseline-Wertes des Mayo-Scores erfolgt sein 7. Frauen im gebärfähigen Alter: Mussten zustimmen, über den gesamten Verlauf der Studie bis zur 90-Tage Follow-Up-Visite eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Hierzu gehören Methoden, die alleine oder in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kombination, bei durchgängiger und korrekter Anwendung, in einer Versagenshäufigkeit entsprechend einem Pearl-Index von < 1 % pro Jahr resultieren. Folgende Methoden der Empfängnisverhütung wurden akzeptiert: • Kombinierte (Östrogene und Gestagene) hormonelle Verhütung, oral, intravaginal oder transdermal • Orale, injizierbare oder implantierbare Gestagen-basierte hormonelle Kontrazeptiva zur Verhinderung der Ovulation • Intrauterine Systeme • Intrauterine Hormon-freisetzende Systeme • Beidseitige Eileiterunterbindung • Vasektomie beim Partner • Vollständige sexuelle Abstinenz Periodische Abstinenz (Kalender-, symptothermale, post-ovulationäre Methoden), Coitus Interruptus, ausschließlich Spermizide und Laktationsamenorrhö sind keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption 8. Schriftliche Einwilligungserklärung nach erfolgter Aufklärung und Befähigung, sich an die Vorgaben des Protokolls halten zu können 9. Dokumentierter positiver Varicella-Zoster-Virus-Immunoglobulin-G-Antikörper-Status oder abgeschlossene Varicella-Zoster-Virus-Impfung mindestens 30 Tage vor Studieneintritt <u>Ausschlusskriterien</u> <i>Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit dem allgemeinen Gesundheitszustand</i> 1. Schwere ausgedehnte Colitis, nachgewiesen durch: • Ärztliche Einschätzung, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Kolektomie oder Ileostomie innerhalb von zwölf Wochen nach der Baseline-Untersuchung erforderlich sein wird • Aktueller oder kürzlicher (innerhalb von drei Monaten) Nachweis einer fulminanten Colitis, eines toxischen Megakolons oder einer Darmperforation 2. Diagnose eines MC oder einer Colitis indeterminata oder Vorgeschichte mit Vorliegen von mit MC konsistenten Fisteln, oder mikroskopische Colitis, Strahlungscolitis oder ischämische Colitis 3. Stuhluntersuchung positiv auf Pathogene (Parasiten und -eier, Bakterien) oder auf Toxin-produzierendes <i>Clostridium difficile</i> (<i>C. difficile</i>) zum Zeitpunkt des Screenings. Eine PCR-Untersuchung des Stuhls zum Nachweis von <i>C. difficile</i> kann zum Ausschluss falsch positiver Resultate verwendet werden. Bei positivem Test können potentielle Studienteilnehmer behandelt und erneut getestet werden. Ein dokumentierter negativer Test auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Pathogene (Parasiten und -eier, Bakterien) innerhalb von 60 Tagen nach Tag 1 ist erforderlich. 4. Schwangerschaft, Laktation oder positiver Serumtest auf humanes Choriongonadotropin (beta-hCG), gemessen im Rahmen des Screenings 5. Klinisch relevante hepatische, neurologische, pulmonale, ophthalmologische, endokrine, psychiatrische oder andere bedeutende systemische Erkrankung, die die Durchführung des Protokolls oder Interpretation der Studie erschweren würde oder ein Risiko für den Patienten im Falle der Teilnahme an der Studie darstellen würde 6. Klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich einer Vorgeschichte mit oder Vorliegens von: • Kürzlich (innerhalb von sechs Monaten) aufgetretener Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, dekompensierte Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit der stationären Aufnahme, Herzinsuffizienz der Klasse III/IV, Sick-Sinus-Syndrom oder schwere, unbehandelte Schlafapnoe • Anhand der Fridericia-Formel bestimmte Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls (QTcF: > 450 ms bei Männern, > 470 ms bei Frauen) oder gesteigertes Risiko für eine QT-Intervall-Verlängerung (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, angeborenes Long-QT-Syndrom) • Ruhepuls von weniger als 55 Schlägen pro Minute bei körperlicher Untersuchung im Rahmen des Screenings 7. Vorgeschichte mit Diabetes mellitus Typ 1 oder unkontrollierter Diabetes mellitus Typ 2 mit glykosyliertem Hämoglobin (HbA1c) > 9 %, oder diabetische Patienten mit bedeutenden Komorbiditäten wie z. B. Retinopathie oder Nephropathie 8. Vorgeschichte (innerhalb des vergangenen Jahres) mit Uveitis oder Makulaödem 9. Bekannte aktive bakterielle, virale oder Pilzinfektion (mit Ausnahme von Pilzinfektionen des Nagelbetts, geringfügiger Infektionen der oberen Atemwege und geringfügiger Infektionen der Haut), mykobakterielle Infektionen (einschließlich Tuberkulose und atypischen mykobakteriellen Erkrankungen), oder andere bedeutende Episoden einer Infektion, die eine stationäre Aufnahme oder eine Behandlung mit intravenös verabreichten Antibiotika innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder eine Behandlung mit oralen Antibiotika innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening erforderten 10. Rekurrente oder chronische Infektionen (z. B. Hepatitis A, B oder C, humanes Immundefizienz-Virus [HIV]); rekurrente Infektionen des Harntrakts waren erlaubt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Vorgeschichte von Tumoren, einschließlich solider Tumore und hämatologischer Malignome (mit Ausnahme von Basalzell- und <i>in situ</i> Plattenepithelkarzinomen der Haut oder des Gebärmutterhalses, die chirurgisch entfernt und damit geheilt wurden) oder Dysplasien der Kolonmukosa 12. Vorgeschichte mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb eines Jahres vor dem Zeitpunkt der Randomisierung 13. Vorgeschichte mit oder gegenwärtig aktive primäre oder sekundäre Immundefizienz <i>Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Arzneimitteln</i> 14. Behandlung mit einem Biologikum innerhalb von acht Wochen oder innerhalb von fünf Eliminations-Halbwertszeiten dieses Biologikums (je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist) vor dem Zeitpunkt der Randomisierung 15. Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von fünf Eliminations-Halbwertszeiten dieses Präparats vor dem Zeitpunkt der Randomisierung 16. Behandlung mit topischen rektalen 5-Aminosalizylaten oder topischen rektalen Kortikosteroiden innerhalb von zwei Wochen vor der Screening-Endoskopie, oder mit Antimotilitäts-Arzneimitteln (wie z. B. Diphenoxylat/Atropin) während des Screenings 17. Impfung mit einem Lebendimpfstoff oder attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von vier Wochen vor dem Zeitpunkt der Randomisierung 18. Frühere Behandlung mit Lymphozyten-depletierenden Therapien (z. B. Alemtuzumab, Anti-CD4-Präparate, Cladribin, Rituximab, Ocrelizumab, Cyclophosphamid, Mitoxantron, Ganzkörperbestrahlung, Knochenmarkstransplantation, Daclizumab) 19. Behandlung mit Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat-Mofetil innerhalb von 16 Wochen vor dem Screening oder mit Tofacitinib innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening 20. Frühere Behandlung mit D-Penicillamin, Leflunomid oder Thalidomid 21. Frühere Behandlung mit Natalizumab, Fingolimod oder Etrasimod 22. Behandlung mit intravenösem Immunglobulin oder Plasmapherese innerhalb von drei Monaten vor dem Zeitpunkt der Randomisierung 23. Geplante gleichzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva (z. B. AZA, 6-MP, MTX) nach der Randomisierung. Studienteilnehmer, die mit AZA, 6-MP oder MTX behandelt wurden, mussten diese Behandlungen vor der Randomisierung absetzen 24. Chronische Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) (Gelegentliche Einnahme von NSAR und Acetaminophen [z. B. bei Kopfschmerzen, Arthritis,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Myalgie oder Regelschmerzen] und von Aspirin bis zu einer Dosis von 325 mg/Tag war erlaubt) 25. Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III oder mit einer Kombination von zwei oder mehr Arzneimitteln mit bekannter PR-Intervall-verlängernder Wirkung 26. Apherese (z. B. <i>Adacolumn</i>-Apherese) innerhalb von zwei Wochen vor dem Zeitpunkt der Randomisierung 27. Vorheriges primäres Therapieversagen von zwei oder mehr für die Behandlung der CU zugelassenen Biologika (z. B. TNF-α-Antagonisten oder Vedolizumab) 28. Behandlung mit Inhibitoren des <i>breast cancer resistance</i>-Proteins (z. B. Cyclosporin, Eltrombopag) 29. Behandlung mit einer der folgenden Therapien im angegebenen Zeitraum: • Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil, Clopidogrel) und -induktoren (z. B. Rifampicin) zum Zeitpunkt der Randomisierung • MAO-Hemmer (z. B. Selegilin, Phenelzin) innerhalb von zwei Wochen vor dem Zeitpunkt der Randomisierung <i>Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit Laborwerten</i> 30. Serumkreatinin > 1,4 mg/dl für Frauen bzw. > 1,6 mg/dl für Männer 31. Funktionseinschränkung der Leber oder anhaltende Erhöhung der AST oder der ALT > 2 $\times$ ULN oder des direkten Bilirubins > 1,5 $\times$ ULN 32. Thrombozytenzahl < 100.000/μl 33. Hämoglobin < 8,0 g/dl 34. Neutrophilenzahl < 1.500/μl 35. Absolute Leukozytenzahl < 3.500/μl 36. Absolute Lymphozytenzahl < 800/μl 37. Elektrokardiogramm (EKG) mit klinisch relevanten Auffälligkeiten 38. Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>, FEV₁) oder forcierte Vitalkapazität (<i>forced vital capacity</i>, FVC) < 70 % des prognostizierten Werts in der Screening-Untersuchung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie TRUE NORTH wurde in 250 Zentren in 29 Ländern in Europa, Nordamerika, Südamerika, Südafrika und der Region Asien-Pazifik durchgeführt: Argentinien, Australien, Belarus, Belgien, Bulgarien, Deutschland, Georgien, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Moldawien, Südkorea, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Südafrika, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich. Von insgesamt 370 Zentren haben 285 Zentren in 30 Ländern mindestens einen potentiellen Studienteilnehmer gescreent.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• <u>Behandlungsgruppe Ozanimod 1 mg</u> Darreichungsform: Kapsel mit 1,0 mg Ozanimod-HCl zur oralen Einnahme Anwendung: 1 × täglich • <u>Behandlungsgruppe Placebo</u> Darreichungsform: Kapsel zur oralen Einnahme Anwendung: 1 × täglich <u>Aufdosierung:</u> In den ersten sieben Tagen der Einnahme fand eine Aufdosierung der Studienmedikation statt. An den Tagen 1-4 wurde 1 × täglich eine Kapsel mit 0,25 mg Ozanimod-HCl bzw. eine entsprechende Placebo-Kapsel eingenommen. An den Tagen 5-7 wurden 1 × täglich zwei Kapseln mit 0,25 mg Ozanimod-HCl (entsprechend einer Dosis von 0,5 mg Ozanimod-HCl) bzw. zwei entsprechende Placebo-Kapseln eingenommen. Ab Tag 8 erfolgte die Einnahme der finalen Dosis wie oben angegeben. <u>Vorgaben zum Ausschleichen einer möglichen Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden:</u> Ausschleichen von Kortikosteroiden ab Woche 10 nach festgelegtem Schema: Bei einer Ausgangsdosis von > 10 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent), Reduktion der täglichen Dosis um 5 mg pro Woche bis zum Erreichen einer täglichen Dosis von ≤ 10 mg. Bei Ausgangsdosis von ≤ 10 mg/Tag oder nach Erreichen einer entsprechenden Dosis, Reduktion der täglichen Dosis um 2,5 mg pro Woche bis zum vollständigen Absetzen. Bei Patienten, die das Ausschleichen der Kortikosteroide nicht vertrugen, war eine Erhöhung bis zur Ausgangsdosis möglich; ein erneuter Ausschleichversuch sollte in diesem Fall jedoch innerhalb von zwei Wochen begonnen werden.
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	Wie unter Item 3a dieser Tabelle beschrieben, waren gemäß Studienprotokoll separate Auswertungen der Induktions- und Erhaltungsphase vorgesehen. Die im Folgenden angegebenen Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten waren für die randomisierten Arme der beiden Phasen prädefiniert. Für die jeweiligen nicht-randomisierten Arme war eine deskriptive Darstellung der gleichen Endpunkte/Analysen ohne Durchführung von Hypothesentests vorgesehen. <u>Induktionsphase:</u> <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u> • Anteil von Patienten in klinischer Remission (Definition basierend auf 3-Komponenten-Mayo-Score: Subskala Rektalblutungen = 0 und Subskala Stuhlfrequenz ≤ 1 sowie Abnahme vom Baseline-Wert um ≥ 1 und Subskala Endoskopie ≤ 1) zu Woche 10 (W10)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> • Anteil von Patienten mit klinischem Ansprechen (Definition basierend auf 3-Komponenten-Mayo-Score: Verringerung des 3-Komponenten-Mayo-Scores um ≥ 2 Punkte und um ≥ 35 %, sowie eine Verringerung der Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert um ≥ 1 Punkt oder ein Absolutwert der Subskala Rektalblutungen ≤ 1) zu W10 • Anteil von Patienten mit endoskopischer Verbesserung zu W10, definiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie ≤ 1, ohne Fragilität in der endoskopischen Untersuchung • Anteil von Patienten mit Mukosaler Heilung zu W10, definiert als Wert der Mayo-Subskala Endoskopie ≤ 1, ohne Fragilität in der endoskopischen Untersuchung, sowie Wert des Geboes-Index $< 2,0$ <u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</u> • Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores, des partiellen Mayo-Scores und des 3-Komponenten-Mayo-Scores vom Baseline-Wert nach W10 • Anteil von Patienten mit histologischer Remission zu W10, definiert als Wert des Geboes-Index $< 2,0$ • Anteil von Patienten in klinischer Remission (Definition basierend auf 4-Komponenten-Mayo-Score: Wert des 4-Komponenten-Mayo-Scores ≤ 2 und Wert jeder Mayo-Subskala ≤ 1) zu W10 • Anteil von Patienten mit klinischem Ansprechen (Definition basierend auf 4-Komponenten-Mayo-Score: Verringerung des 4-Komponenten-Mayo-Scores um ≥ 3 Punkte und um ≥ 30 %, sowie eine Verringerung der Subskala Rektalblutungen vom Baseline-Wert um ≥ 1 Punkt oder ein Absolutwert der Subskala Rektalblutungen ≤ 1) zu W10 • Anteile von Patienten mit klinischer Remission, klinischem Ansprechen oder endoskopischer Verbesserung in der Subpopulation der Patienten mit früherer Therapie mit TNF-α-Antagonisten • Veränderung des SF-36 und des EQ-5D vom Baseline-Wert nach W10 • Ausmaß der Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems zu W10 • Arbeitsproduktivität zu W10, erhoben anhand des WPAI-UC <u>Erhaltungsphase:</u> <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u> • Anteil von Patienten in klinischer Remission (Definition basierend auf 3-Komponenten-Mayo-Score) zu W52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> • Anteil von Patienten mit klinischem Ansprechen (Definition basierend auf 3-Komponenten-Mayo-Score) zu W52 • Anteil von Patienten mit endoskopischer Verbesserung zu W52 • Anteil von Patienten in klinischer Remission (Definition basierend auf 3-Komponenten-Mayo-Score) zu W52 in der Subpopulation der Patienten, die zu W10 in klinischer Remission waren (anhaltende klinische Remission) • Anteil von Patienten mit Kortikosteroid-freier Remission, definiert als klinische Remission (Definition basierend auf 3-Komponenten-Mayo-Score) zu W52 bei gleichzeitiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung für ≥ 12 Wochen • Anteil von Patienten mit Mukosaler Heilung zu W52 • Anteil von Patienten, die sowohl zu W10 als auch W52 in klinischer Remission waren, bezogen auf gesamte ITT-Population der Erhaltungsphase (dauerhafte klinische Remission) <u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</u> • Veränderung des 4-Komponenten-Mayo-Scores, des partiellen Mayo-Scores und des 3-Komponenten-Mayo-Scores von Baseline bis W52 • Anteil von Patienten mit histologischer Remission zu W52 • Anteil von Patienten in klinischer Remission (Definition basierend auf 4-Komponenten-Mayo-Score) zu W52 • Anteil von Patienten mit klinischem Ansprechen (Definition basierend auf 4-Komponenten-Mayo-Score) zu W52 • Anteile von Patienten mit klinischer Remission, klinischem Ansprechen oder endoskopischer Verbesserung in der Subpopulation der Patienten mit früherer Therapie mit TNF-α-Antagonisten • Anteil von Patienten in klinischer Remission (Definition basierend auf 3-Komponenten-Mayo-Score) zu W52 bei gleichzeitiger Freiheit von einer Kortikosteroid-Behandlung für beliebigen Zeitraum • Veränderung des SF-36 und des EQ-5D von Baseline bis W52 • Ausmaß der Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems zu W28, W40 und W52 • Arbeitsproduktivität zu W28, W40 und W52, erhoben anhand des WPAI-UC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Induktions- und Erhaltungsphase:</u> <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> • Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Anteil verstorbener Patienten • Veränderung von Labor- und Vitalparametern im Vergleich zum Baseline-Wert
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Version 2.0 – Global, 07.06.2016</u> • Zusätzlicher Erhebungszeitpunkt (Woche 28) für Endpunkt Arbeitsproduktivität ergänzt • Zusätzliche alternative Definition der klinischen Remission in Liste der Sensitivitätsanalysen ergänzt • Beschreibung der primären Wirksamkeitsanalyse angepasst, da Ergebnisse als OR statt RR angegeben wurden • Anweisungen für Imputation fehlender Subskalen-Werte entfernt • Regeln für Therapieversagen für alle primären Analysen zu Sicherheitsendpunkten ergänzt <u>Version 5.0 – Global, 29.05.2018</u> • Ersetzungsstrategie von LOCF zu NRI geändert <u>Version 6.0 – Global, 16.11.2018</u> • Verwendung der auf dem 3-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definitionen für klinische Remission bzw. klinisches Ansprechen statt der auf dem 4-Komponenten-Mayo-Score basierenden Definitionen, um mögliche Subjektivität durch die Subskala globale Beurteilung des Arztes zu vermeiden <u>Version 7.0 – Global, 20.05.2019</u> • Kriterien zum Therapieversagen angepasst: Ergänzung von Tofacitinib in Liste verbotener Behandlungen; Änderung des Kriteriums „Einnahme systemischer Kortikosteroide zur Behandlung anderer Erkrankungen als CU für > 7 Tage“ zu „[...] für > 14 Tage“ <u>Änderung aufgrund einer Anfrage der FDA vom 15.06.2019</u> • Verwendung des 7-Tage-Scoring-Algorithmus für Mayo-Subskalen Stuhlfrequenz und Rektalblutungen in den primären und zentralen sekundären Wirksamkeitsanalysen statt des zuvor vorgesehenen 14-Tage-Scoring-Algorithmus. Sensitivitätsanalyse basierend auf 14-Tage-Scoring-Algorithmus ergänzt. <u>Version 5.2 – Länderspezifisch für Italien, 21.02.2020</u> • Zwei Endpunkte aus Liste weiterer Endpunkte entfernt: Anteil von Patienten in klinischer Remission, nach Definition basierend auf 4-Komponenten-Mayo-Score, zu Woche 10 und Anteil von Patienten mit klinischem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechen, nach Definition basierend auf 4-Komponenten-Mayo-Score, zu Woche 10 <u>Protocol Clarification Letter – Global, 04.03.2020</u> - Endpunkt Anteil von Patienten, die sowohl zu W10 als auch W52 in klinischer Remission waren, bezogen auf gesamte ITT-Population der Erhaltungsphase, an sechste (und somit letzte; zuvor dritte) Position in der hierarchischen Liste zentraler sekundärer Endpunkte verschoben, da ein weiterer sehr ähnlicher Endpunkt (Anteil von Patienten in klinischer Remission zu W52 in der Subpopulation der Patienten, die zu W10 in klinischer Remission waren) mit höherer Priorität vorliegt <u>Note to file, 18.05.2020</u> - Klarstellungen zum Scoring des Geboes-Index hinsichtlich des Umgangs mit einem möglichen Vorliegen mehrerer abweichender Werte für Proben aus verschiedenen Kolonsegmenten <u>Note to file, 03.06.2020</u> - Klarstellung einer Diskrepanz zwischen der (korrekten) Beschreibung der Analyse zur Kortikosteroid-freien Remission im Abschnitt „<i>endpoints</i>“ von Protokoll bzw. SAP und einer abweichenden Beschreibung im Abschnitt „<i>objectives</i>“ des Protokolls bzw. SAP <u>Nach Entblindung</u> - Änderung der Berechnung der Behandlungsdauer: Ursprüngliche Definition der Berechnung der Behandlungsdauer (Gesamtzahl der Tage zwischen Tag der ersten Dosis und Tag der letzten Dosis, wie im eCRF vermerkt) war ungeeignet, um die Behandlungsdauern in Induktions- und Erhaltungsphase wiederzugeben. Daher neue Definition unter Berücksichtigung von „<i>Date ended Induction period on End of Treatment – Induction eCRF</i>“ bzw. „<i>Date ended Maintenance period on End of Treatment – Maintenance eCRF</i>“.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie sollten insgesamt etwa 900 erwachsene CU-Patienten eingeschlossen werden. Im Hinblick auf die Planung und Durchführung statistischer Analysen wurden die beiden Studienphasen (Induktions- und Erhaltungsphase) als separate Studien betrachtet, sodass separate Berechnungen der Fallzahlen erfolgten. <u>Induktionsphase:</u> Kohorte 1: Auf Basis von Ergebnissen der Phase-2-Studie RPC01-202 wurde angenommen, dass mindestens 16 % der Teilnehmer in der Ozanimod-Gruppe bzw. ungefähr 6 % der Teilnehmer in der Placebo-Gruppe sich zum Ende der Induktionsphase in klinischer Remission befinden würden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Basierend auf einem zweiseitigen exakten Test nach Fisher mit einem Signifikanzniveau von 5 % wurde bestimmt, dass eine Zahl von ca. 600 Studienteilnehmern in Kohorte 1, randomisiert in einem Verhältnis von 2:1 (d. h. ca. 400 auf Ozanimod 1 mg und ca. 200 auf Placebo), eine statistische Power von mindestens 90 % zur Detektion des obigen Unterschieds von zehn Prozentpunkten besitzt. Kohorte 2: Auf Basis von Ergebnissen der Phase-2-Studie RPC01-202 wurde angenommen, dass zum Ende der Induktionsphase mindestens 60 % der mit Ozanimod behandelten Studienteilnehmer ein klinisches Ansprechen aufweisen werden. Aufgrund der Überlegungen für die Erhaltungsphase (siehe unten) sollte sichergestellt werden, dass insgesamt ungefähr 420 Patienten zum Ende der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen auf eine Behandlung mit Ozanimod aufweisen. Folglich sollten in der Induktionsphase insgesamt etwa 700 Studienteilnehmer (Summe aus beiden Kohorten) mit Ozanimod behandelt werden. Demnach sollten für Kohorte 2 weitere ca. 300 Patienten rekrutiert werden, die mit Ozanimod behandelt werden. <u>Erhaltungsphase:</u> Die Remissionsrate nach 52 Wochen unter Placebo-Behandlung bei Studienteilnehmern, die zuvor ein klinisches Ansprechen auf eine Induktionsbehandlung gezeigt hatten, wurde auf 16 % geschätzt; dieser Wert wurde in einer anderen RCT mit ähnlichem Studiendesign beobachtet [56]. Basierend auf einem zweiseitigen exakten Test nach Fisher mit einem Signifikanzniveau von 5 % wurde bestimmt, dass eine Zahl von 400 in der Induktionsphase mit Ozanimod behandelten Studienteilnehmern (200 pro Behandlungsgruppe) eine statistische Power von ca. 90 % zur Detektion einer statistisch signifikanten Verbesserung der Remissionsrate um ≥ 14 Prozentpunkte gegenüber Placebo (entsprechend einer Remissionsrate der Ozanimodgruppe von ≥ 30 %) besitzt. Unter Berücksichtigung eines erwarteten Anteils von ca. 5 % Patienten, die zwar ein klinisches Ansprechen zum Ende der Induktionsphase aufweisen, aber aus verschiedenen Gründen nicht an der Erhaltungsphase teilnehmen, waren ungefähr 420 Studienteilnehmer mit einem klinischen Ansprechen auf eine Behandlung mit Ozanimod zum Ende der Induktionsphase erforderlich. Die Remissionsrate nach 52 Wochen in der Subpopulation der Studienteilnehmer, die sich zum Ende der Induktionsphase (Woche 10) bereits in klinischer Remission befanden („<i>remission in remitters</i>“), wurde als etwa 16 % angenommen. Basierend auf einem zweiseitigen exakten Test nach Fisher mit einem Signifikanzniveau von 5 % wurde bestimmt, dass eine Zahl von 120 Studienteilnehmern (60 pro Behandlungsgruppe) eine statistische Power von ca. 80 % zur Detektion einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		statistisch signifikanten Verbesserung dieser <i>remission-in-remitters</i> -Rate um ≥ 24 Prozentpunkte (entsprechend einer <i>remission-in-remitters</i> -Rate der Ozanimodgruppe von $\geq 40\%$) besitzt. Da die Behandlung in Kohorte 2 offen erfolgte, konnte während der Studiendurchführung der Anteil von Patienten in klinischer Remission in Woche 10 in dieser Kohorte verfolgt werden. Sollte sich abzeichnen, dass weniger als 66 Studienteilnehmer in Remission aus Kohorte 2 in die Erhaltungsphase eintreten würden, so wäre eine Erhöhung der Fallzahlen von Kohorte 2 möglich; in einem entsprechenden Verhältnis, um insgesamt eine erwartete Zahl von 66 Studienteilnehmern zu erreichen, die in Kohorte 2 eine Remission erreichen und in die Erhaltungsphase eintreten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant. Ebenso waren keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines <i>Interactive-Voice/Web-based-Response-Systems</i> (IXRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Im Rahmen der Studie fanden zwei Randomisierungen statt; zum einen die initiale Randomisierung für die Zuteilung der Behandlungsgruppe für die Induktionsphase in Kohorte 1 und zum anderen die Re-Randomisierung für die Zuteilung der Behandlungsgruppe für die Erhaltungsphase für diejenigen Studienteilnehmer, die in der Induktionsphase Ozanimod erhalten und mindestens ein klinisches Ansprechen gezeigt hatten (in Kohorte 1 oder Kohorte 2). <u>Induktionsphase, initiale Randomisierung:</u> Die Patienten in Kohorte 1 wurden am Tag 1 im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Ozanimod-HCl 1 mg oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Kortikosteroid-Einnahme zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein) und nach Vortherapiestatus bezüglich TNF-α-Antagonisten (ja/nein). <u>Erhaltungsphase, Re-Randomisierung:</u> Studienteilnehmer aus den Kohorten 1 und 2, die die Induktionsphase abgeschlossen und ein klinisches Ansprechen gemäß den definierten Kriterien auf die Induktionsbehandlung mit Ozanimod aufgewiesen hatten, wurden im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Ozanimod-HCl 1 mg oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach klinischem Remissionsstatus in Woche 10 (ja/nein) und nach Einnahme von Kortikosteroiden in Woche 10 (ja/nein).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines IXRS nach einem zuvor festgelegten Handbuch. Die Zuteilung des einzelnen Patienten wurde den Prüfarzten, den bewertenden Ärzten, dem Personal in den Studienzentren, dem Patienten sowie dem Sponsor und seinen Beauftragten, mit Ausnahme von Notfällen, zu keinem Zeitpunkt während der randomisierten Behandlungsphase mitgeteilt. Für Kohorte 1 wurde, mit Ausnahme von Notfällen, die Behandlungszuteilung nicht entblindet, bevor der letzte Studienteilnehmer in Kohorte 1 seine letzte Visite in Kohorte 1 abgeschlossen hatte. Ebenso wurde, mit Ausnahme von Notfällen, für die randomisierte Komponente der Erhaltungsphase die Behandlungszuteilung nicht entblindet, bevor der letzte Studienteilnehmer seine letzte Visite der Erhaltungsphase abgeschlossen hatte.
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?	Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt und in Abhängigkeit der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Erfüllte der Patient sämtliche Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien, kontaktierte der Prüfarzt das IXRS, über das der Patient einer Behandlungsgruppe zugeordnet wurde.
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?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, in der (a) Patienten, (b) Prüfarzte und (c) Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren (siehe Item 11b in dieser Tabelle). Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Ozanimod als auch Placebo wurden in Form von mit Pulver gefüllten Hartkapseln in identischer Größe und Farbe bereitgestellt. Die Placebo-Kapseln enthielten mit Ausnahme des wirksamen Bestandteils die gleichen Inhaltsstoffe wie die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ozanimod-Kapseln. Somit waren die Kapseln in ihrer Erscheinung identisch. Auch die Umverpackungen von Ozanimod- und Placebo-Kapseln enthielten keinen Hinweis auf die Behandlungsgruppenzuteilung des Patienten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wie unter Item 6a dieser Tabelle beschrieben, waren gemäß Studienprotokoll separate Auswertungen der Induktions- und Erhaltungsphase vorgesehen. Inferentielle statistische Analysen zu den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten waren für die randomisierten Komponenten der beiden Phasen prädefiniert. Für die jeweiligen nicht randomisierten Komponenten war eine deskriptive Darstellung der gleichen Endpunkte/Analysen ohne Durchführung von Hypothesentests vorgesehen. <u>Induktionsphase:</u> <u>Primärer Endpunkt</u> <i>Primäre Analyse:</i> Die statistische Testung für den primären Endpunkt (Anteil von Patienten in klinischer Remission [Definition basierend auf 3-Komponenten-Mayo-Score] zu W10) zwischen der Ozanimod- und der Placebo-Gruppe wurde anhand eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests zum Signifikanzniveau 5 % durchgeführt, stratifiziert nach Einnahme von Kortikosteroiden zum Zeitpunkt des Screenings und nach Vorbehandlungsstatus bzgl. TNF-α-Antagonisten. Berichtet wurden die Anzahl und die prozentualen Anteile der Patienten in klinischer Remission, die gewichtete Differenz der prozentualen Anteile, das OR, sowie zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte. Für Studienteilnehmer, für die keine ausreichenden Informationen zur Bestimmung des binären Messwerts vorlagen (z. B. aufgrund fehlender Werte oder eines Therapieabbruchs) wurde die Non-Responder/Non-Remitter-Imputation (NRI) angewendet. Des Weiteren wurden Studienteilnehmer, die die definierten Kriterien für ein Therapieversagen erfüllten, als Non-Responder/Non-Remitter gewertet. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> Es wurden mehrere explorative Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die keiner Kontrolle des Fehlers erster Art bei multiplem Testen unterlagen. Hierzu wurde die primäre Analyse unter Verwendung von vier Variationen der Definitionen für die klinische Remission wiederholt. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung eines 14-Tage-Scoring-Algorithmus für die Mayo-Subskalen Stuhlfrequenz und Rektalblutungen statt des der primären Analyse zugrundeliegenden 7-Tage-Scoring-Algorithmus durchgeführt. <u>Zentrale sekundäre Endpunkte</u> Ausgehend vom primären Endpunkt wurden statistische Testungen für die drei zentralen sekundären Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nacheinander unter Verwendung eines hierarchischen Testverfahrens durchgeführt, um den globalen Fehler erster Art zu kontrollieren. Im Falle statistischer Signifikanz des primären Endpunkts war eine Testung des ersten sekundären Endpunkts zum Signifikanzniveau 5 % vorgesehen. Dieses Vorgehen sollte solange fortgesetzt werden, bis in einer Testung keine statistische Signifikanz erreicht wird. In diesem Fall wären alle nachfolgenden Analysen als explorativ anzusehen. Die Testung erfolgte jeweils analog zum primären Endpunkt unter Verwendung eines zweiseitigen CMH-Tests. <u>Weitere Endpunkte</u> Weitere, nicht zentrale (sekundäre) Endpunkte wurden nicht-hierarchisch und ohne Korrekturen für multiples Testen analysiert. Für Endpunkte, die Anteile von Patienten angeben, wurden CMH-Tests analog zur Testung des primären Endpunkts durchgeführt. Zur Analyse von Endpunkten, die eine Veränderung vom Baseline-Wert angeben, wurde ein Kovarianz-Analyse (ANCOVA)-Modell verwendet, das bezüglich relevanter Baseline-Parameter, Kortikosteroid-Einnahme zum Zeitpunkt des Screenings und anti-TNF-Vortherapiestatus adjustiert war. Berichtet wurden hierbei die nicht-adjustierte mittlere Veränderung, die adjustierten Least-Squares-Mittelwerte und Standardfehler mit 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten sowohl für die mittleren Veränderungen als auch die Differenz der mittleren Veränderungen. <u>Erhaltungsphase:</u> <u>Primärer Endpunkt</u> <i>Primäre Analyse:</i> Die statistische Testung für den primären Endpunkt (Anteil von Patienten in klinischer Remission [Definition basierend auf 3-Komponenten-Mayo-Score] zu W52) zwischen der Ozanimod- und der Placebo-Gruppe wurde anhand eines zweiseitigen CMH-Tests zum Signifikanzniveau 5 % durchgeführt, stratifiziert nach klinischem Remissionsstatus zu W10 (ja/nein) und nach Einnahme von Kortikosteroiden zu W10 (ja/nein). Berichtet wurden die Anzahl und die prozentualen Anteile der Patienten in klinischer Remission, die gewichtete Differenz der prozentualen Anteile, das OR, sowie zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte. Für Studienteilnehmer, für die keine ausreichenden Informationen zur Bestimmung des binären Messwerts vorlagen (z. B. aufgrund fehlender Werte oder eines Therapieabbruchs) wurde die Non-Responder/Non-Remitter-Imputation (NRI) angewendet. Des Weiteren wurden Studienteilnehmer, die die definierten Kriterien für ein Therapieversagen erfüllten, als Non-Responder/Non-Remitter gewertet. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> Es wurden mehrere explorative Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die keiner Kontrolle des Fehlers erster Art bei multiplem Testen unterlagen. Hierzu wurde die primäre Analyse unter Verwendung von vier

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Variationen der Definitionen für die klinische Remission wiederholt. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung eines 14-Tage-Scoring-Algorithmus für die Mayo-Subskalen Stuhlfrequenz und Rektalblutungen statt des der primären Analyse zugrundeliegenden 7-Tage-Scoring-Algorithmus durchgeführt. <u>Zentrale sekundäre Endpunkte</u> Statistische Testungen für die sechs zentralen sekundären Endpunkte wurden – analog zum oben für die Induktionsphase beschriebenen Vorgehen – nach einer hierarchischen Prozedur durchgeführt, je nach Art des Endpunkts entweder mit einem CMH-Test oder einem ANCOVA-Modell (adjustiert für die beim primären Endpunkt genannten Stratifikationsparameter). <u>Weitere Endpunkte</u> Die weiteren, nicht zentralen (sekundären) Endpunkten wurden analog, aber nicht-hierarchisch und ohne Korrekturen für multiples Testen analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen gemäß den folgenden Parametern waren im Studienprotokoll sowohl für die Induktionsphase als auch die Erhaltungsphase präspezifiziert: • Einnahme von Kortikosteroiden zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) • Vorbehandlungsstatus bzgl. TNF-α-Antagonisten (ja vs. nein) • Baseline-Wert des 4-Komponenten-Mayo-Scores (≤ 9 vs. > 9) • Ausdehnung der Colitis (Linksseitencolitis vs. ausgedehnte Colitis) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Alter zum Zeitpunkt des Screenings ($\leq$ Median vs. $>$ Median) • Baseline-Wert der Konzentration des fäkalen Calprotectins (≤ 250 mg/kg vs. > 250 mg/kg) • Baseline-Wert der absoluten Lymphozytenzahl ($\leq 1.500/\mu\text{l}$ vs. $> 1.500/\mu\text{l}$) • Zeit seit erster CU-Diagnose in Jahren (≤ 4 Jahre vs. > 4 Jahre) • Region (Nordamerika, Osteuropa, Westeuropa, Asien-Pazifik) • Baseline-Wert des partiellen Mayo-Scores ($\leq$ Median vs. $>$ Median) • Baseline-Wert des partiellen Mayo-Scores (≤ 7 vs. > 7) • Baseline-Wert der Mayo-Subskala Endoskopie (2 vs. 3) • Mittelschwere CU zum Baseline-Zeitpunkt, definiert als Wert des 4-Komponenten-Mayo-Scores zwischen 6 und 10 (ja vs. nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Für die Erhaltungsphase waren zudem Subgruppenanalysen gemäß den folgenden Parametern präspezifiziert: - Klinischer Remissionsstatus zu W10 (ja vs. nein) - Einnahme von Kortikosteroiden zu W10 (ja vs. nein)
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	Für Angaben zu Patientenzahlen und zum Patientenfluss, siehe Abbildung 4-4.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Für Angaben zu Patientenzahlen und zum Patientenfluss, siehe Abbildung 4-4.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, erste Untersuchung: 12.08.2015 Letzter Patient, letzte Untersuchung (Induktionsphase): 21.05.2019 Letzter Patient, letzte Untersuchung (Erhaltungsphase): 27.03.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

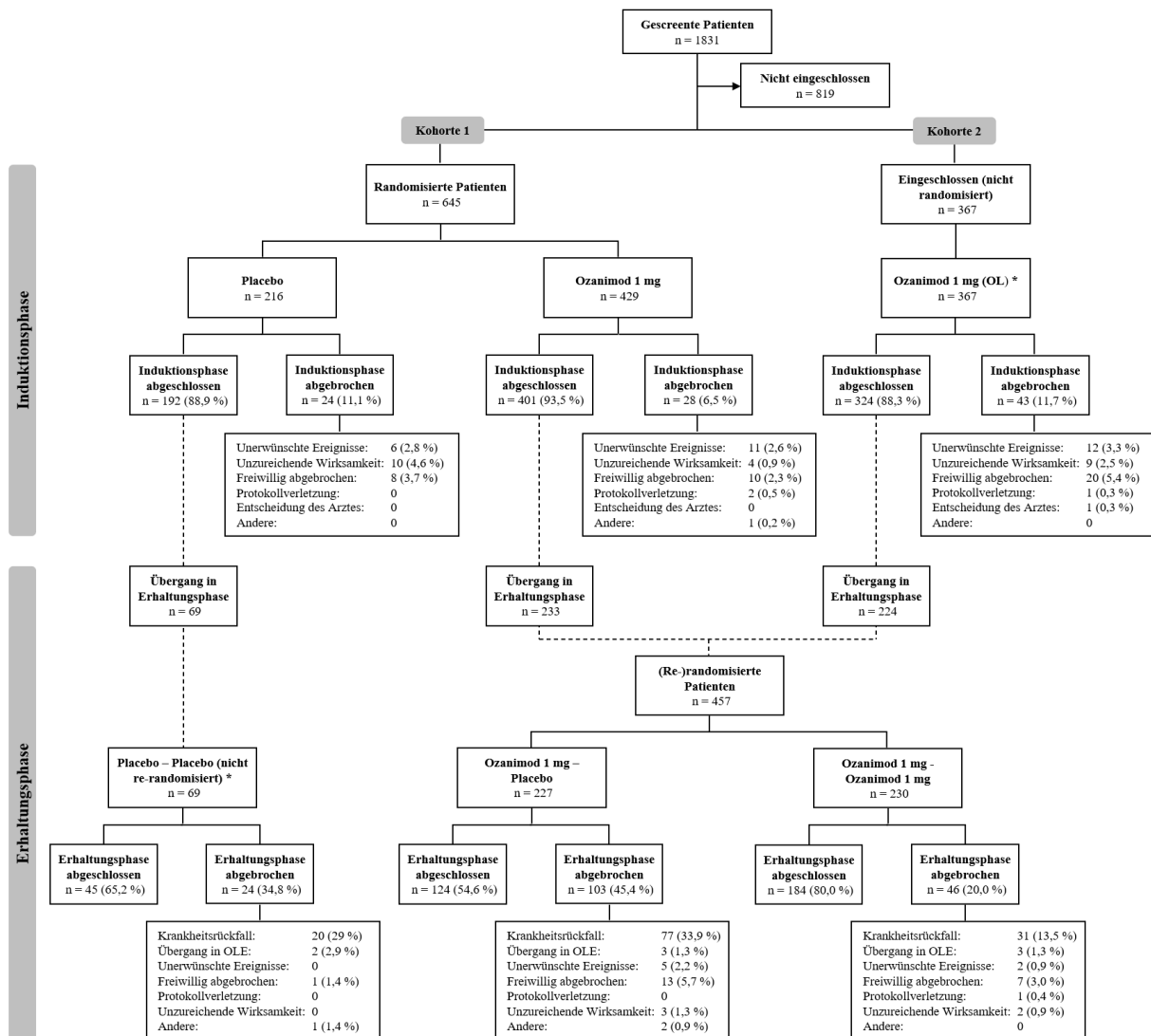


Abbildung 4-4: Patientenfluss TRUE NORTH (RPC01-3101)

*) Behandlungsarm gemäß Studienprotokoll nicht für die Durchführung inferentieller statistischer Auswertungen vorgesehen. OL: *open label*.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRUE NORTH (RPC01-3101)

Studie: TRUE NORTH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu TRUE NORTH einschließlich Appendizes [3]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie TRUE NORTH handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Es ist zu beachten, dass für die zwei Phasen der Studie (Induktions- und Erhaltungsphase) separate Randomisierungen durchgeführt wurden. Für nicht-randomisierte Studienarme waren keine inferentiellen statistischen Analysen vorgesehen.

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Siehe vorherige Begründung.

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:

Es handelt sich bei TRUE NORTH um eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt und sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sind nicht zu beobachten, und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Das Verzerrungspotenzial für die Studie TRUE NORTH ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Klinische Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Kortikosteroid-freie Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Klinisches Ansprechen und Veränderung der Krankheitsaktivität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Patientenberichtete klinische Symptomatik der CU**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Abheilen der Mukosa**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der Patienten, Prüfarzte und Mitarbeiter der Studienzentren sowie Mitarbeiter des Sponsors, die für das aggregierte Monitoring von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zuständig waren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet waren.

Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Studienteilnehmer, die in Induktions- und/oder Erhaltungsphase einem Placebo-Behandlungsarm zugeteilt waren, Placebo-Kapseln, die mit den Ozanimod-Kapseln in ihrer äußeren Erscheinung identisch waren.

Als weitere Maßnahme zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden auch Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen sowie Laborwerte zu Leukozytenzahlen (Gesamtzahl und differentielle Leukozytenzahlen [Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile]) und zu Konzentrationen von fäkalem Calprotectin und C-reaktivem Protein nicht vor der Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach Abschluss der Erhaltungsphase offengelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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:

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; 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:
