Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vedolizumab (Entyvio®)

Takeda GmbH

Modul 4 C

Chronische Pouchitis

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Fabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	
4.2.5 Informations synthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	
Studien	
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	
4.2.5.3 Meta-Analysen	
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/	
Studienergebnisdatenbanken	
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT	
mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	59
4.3.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – RCT</endpunkt>	59
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.	63
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	65

4.3.2 Weitere Unterlagen	. 66
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	. 66
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
Vergleiche	. 66
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/	
Studienergebnisdatenbanken	. 69
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche	
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	
4.3.2.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	. 74
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	
vergleichende Studien	. 74
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3.1 <endpunkt xxx=""> – nicht randomisierte vergleichende Studien</endpunkt>	
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende	
Studien	. 77
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte	
vergleichende Studien	. 77
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	. 77
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	. 78
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	. 78
4.3.2.3.3.1 <endpunkt xxx=""> – weitere Untersuchungen</endpunkt>	. 78
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	. 79
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	. 79
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
und Ausmaß	. 79
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
Zusatznutzen besteht	
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	. 87
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	. 87
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und	
weiterer Untersuchungen	. 88
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	
4.6 Referenzliste	
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	. 94

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

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/	
Studienergebnisdatenbanken	101
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	103
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	104
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	106
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
Tabelle 4-2: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zVT	13
Tabelle 4-3: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie EARNEST	18
Tabelle 4-4: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie EARNEST	19
Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	24
Tabelle 4-6: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zVT	26
Tabelle 4-7: (modified) Pouchitis Disease Acitvity Index ((m)PDAI); adaptiert nach (11, 18)	37
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertender Arzneimittel	
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	62
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT mit den zu bewertenden Arzneimittel</endpunkt>	
Tabelle 4-20: Ergebnisse für < Endpunkt xxx > aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	64

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <studie> und <effektmodifikator>65</effektmodifikator></studie>	5
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche	7
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche	7
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche	9
Tabelle 4-26: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche	С
Tabelle 4-27: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche72	2
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	2
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	2
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	3
Tabelle 4-32: Ergebnisse für < Endpunkt xxx > aus RCT für indirekte Vergleiche	3
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	5
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	б
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	5
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	6
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 78	8
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""> – weitere Untersuchungen</endpunkt>	8
Tabelle 4-39: Patienten- und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn der Studie EARNEST	3
Tabelle 4-40: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie EARNEST	5
Tabelle 4-41: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie EARNEST 80	5
Tabelle 4-42: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4-43 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <studienbezeichnung> 10°</studienbezeichnung>	7
Tabelle 4-44 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Studienbezeichnungs	0

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 2: Meta-Analyse für < Endpunkt xxx> aus RCT; < zu bewertendes Arzneimittel> versus < Vergleichstherapie>	63
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche.	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	
5-ASA	5-Aminosalicylsäure	
Abs.	Absatz	
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem	
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz	
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	
BMI	Body-Mass-Index	
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)	
CGQL	Cleveland Global Quality of Life	
CIMS	Central Image Management Solutions	
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials	
CRF	Case Report Form	
CRP	C-reaktives Protein	
CSR	Studienbericht	
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
CU	Colitis ulcerosa	
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation	
EG	Europäische Gemeinschaft	
EIM	extraintestinale Manifestation	
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)	
EU	Europäische Union	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
HLT	Higher Level Term nach MedDRA	
HR	Hazard Ratio	
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform	
IPAA	ileopouchanale Anastomose (ileal pouch-anal anastomosis)	
IR	infusionsbedingte Reaktion	
ITT	Intention to treat	
JC	John Cunningham	
KI	Konfidenzintervall	
MAdCAM	Mukosales Adressin-Zelladhäsionsmolekül (mucosal addressin cell adhesion molecule)	

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities		
mg	Milligramm		
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement		
mPDAI	modified Pouchitis Disease Activity Index		
MTC	Mixed Treatment Comparison		
NA	nicht abschätzbar		
OP	Operation		
PDAI	Pouchitis Disease Activity Index		
PML	progressive multifokale Leukoenzephalopathie		
PMNL	polymorphkernige neutrophile Leukozyten (polymorphonuclear leukocytes)		
Pouch-OP	Pouch-Operation (restaurative Proktokolektomie)		
PT	Preferred Terms nach MedDRA		
RCT	Randomized Controlled Trial		
RR	relatives Risiko		
SD	Standardabweichung (standard deviation)		
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn Disease		
SF-36	Short Form-36		
SGB	Sozialgesetzbuch		
SMQs	Standardised MedDRA Queries		
SOC	System Organ Class nach MedDRA		
STE	Surrogate Threshold Effects		
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology		
SUE	schwerwiegendes UE		
TEAE	UE unter Behandlung (treatment-emergent adverse event)		
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha		
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design		
UE	Unerwünschtes Ereignis		
UESI	UE von speziellem Interesse		
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)		
VerfO	Verfahrensordnung		
WHO	World Health Organization		

zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
-----	--------------------------------

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

Das vorliegende Dossier umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vedolizumab (Entyvio®) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch am 30.09.2021 (Beratungsanforderung 2021-B-227) für das vorliegende Anwendungsgebiet von Vedolizumab (Entyvio®) eine **Therapie nach ärztlicher Maßgabe** als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (1), wobei folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet werden: **Orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus**

Datenquellen

Im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung konnten keine Studien identifiziert werden, die zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT geeignet sind, weder in einem direkten noch in einem indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator.

Bei der Zulassungsstudie EARNEST handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-IV-Studie (2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zunächst wurde nach randomisierten kontrollieren Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vedolizumab in der vorliegenden Indikation gesucht. Die näheren Ein- und Ausschlusskriterien hierzu sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.	Kinder und jugendliche Patienten, Abweichende Indikation, Therapienaive Patienten	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (3)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
2	Intervention	Vedolizumab Intravenös 300 mg in den Wochen 0, 2 und 6 Initialdosis: W0: 300 mg W2: 300 mg W6: 300 mg Erhaltungsdosis: 300 mg alle 8 Wochen Die Behandlung mit Vedolizumab kann parallel zu einem Standard- Antibiotikum (z. B. vierwöchige Gabe von Ciprofloxacin) begonnen werden.	Abweichende Intervention/Dosierung	Der Einsatz von Arzneimitteln muss zulassungskonform erfolgen. (3)
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Es sollen alle potenziell relevanten RCT mit Vedolizumab in der vorliegenden Indikation identifiziert werden.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogener Lebensqualität Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AMNutzenV (4)
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis- Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta- Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnis- sicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfOdes G-BA (5)
6	Studiendauer	≥24 Wochen	Abweichende Studiendauern	Mindeststudiendauer für chronische Erkrankungen wie die

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung	
				chronische Pouchitis (5)	
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfOdes G-BA (5)	
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	Es liegen Ergebnisse zur Bewertung vor.	
	AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Darüber hinaus wurde für die Prüfung eines indirekten Vergleichs nach RCT mit den Arzneimitteln gesucht, die vom G-BA als Auslegung der zVT in der vorliegenden Indikation bestimmt wurden (orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus). Die näheren Ein- und Ausschlusskriterien hierzu sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zVT

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.	Kinder und jugendliche Patienten, Abweichende Indikation, Therapienaive Patienten	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (3)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
2	Intervention	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes: • Adalimumab • Budesonid (oral) • Budesonid (rektal) • Infliximab • Tacrolimus • Ustekinumab	Abweichende Intervention, Alicaforsen (Nicht zugelassen in Deutschland), Rifaximin (Klinischer Wert unklar)	Entspricht der vom G-BA benannten zVT. (1)
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Es sollen alle potenziell relevanten RCT mit der Intervention in der vorliegenden Indikation identifiziert werden.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogener Lebensqualität Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzenV (4)
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnis- sicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfOdes G-BA (5)
6	Studiendauer	≥24 Wochen	Abweichende Studiendauern	Mindeststudiendauer für chronische Erkrankungen wie die chronische Pouchitis (5)
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen	Anforderung gemäß VerfOdes G-BA (5)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung	
		Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	(z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).		
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	Es liegen Ergebnisse zur Bewertung vor.	
	AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie: VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten keine geeigneten Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens identifiziert werden, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT. Eine Ableitung des Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation und die damit einhergehende Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise sind somit nicht durchführbar.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegen keine vergleichenden Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Der Zusatznutzen ist folglich nicht belegbar, basierend auf den Kriterien der vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung (4).

Vedolizumab ist Wirkstoff, der zur Behandlung des vorliegenden der erste Anwendungsgebietes wurde, auf zugelassen basierend einer nachgewiesenen pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (6). Die vom G-BA festgestellte zVT bestätigt den hohen therapeutischen Bedarf nach zugelassenen und somit als wirksam und sicher bestätigten Therapien im Anwendungsgebiet. Es soll daher an dieser Stelle darauf eingegangen werden, wie der medizinische Nutzen von Vedolizumab den bestehenden therapeutischen Bedarf bei Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer chronischer Pouchitis, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht, decken kann.

Patienten, die für die vorliegende Indikation in Frage kommen, haben bereits einen langen Leidensweg hinter sich. Nach längerer Krankheitsdauer der Colitis ulcerosa (CU) haben die Patienten für gewöhnlich eine Vielzahl von Therapielinien durchlaufen und sind mit physisch und psychisch belastenden Symptomen (Durchfälle, krampfartige Bauchschmerzen, Übelkeit,

etc.) konfrontiert (7). In akuten schweren Fällen oder nach Ausschöpfung der Vielzahl an zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen ist ein chirurgischer Eingriff, welcher die Entfernung des Kolons und des Rektums (Proktokolektomie) erfordert, unvermeidbar. Als Ersatz für den Kolon und das Rektum wird in der Regel aus Dünndarmschlingen ein Reservoir (Pouch) angelegt. Die Proktokolektomie und Pouchanlage ist ein größerer chirurgischer Eingriff, der in der Regel zwei bis drei Operationen innerhalb von sechs bis neun Monaten bedarf und auch nicht immer erfolgreich ist (7). In bis zu 10% der Fälle muss der Patient langfristig mit einem permanenten Stoma wegen einer unzureichenden Funktion des Pouches oder operativer Komplikationen rechnen (8). Aus der Perspektive eines CU-Patienten ist es daher verständlich, dass nur bei unvermeidlicher Operation eine Bereitschaft besteht, sich einer restaurativen Proktokolektomie (Pouch-Operation, Pouch-OP) zu unterziehen, um ein möglicherweise permanentes Stoma zu vermeiden (9). Die Abneigung gegen ein permanentes Stoma ist so groß, dass 89 % der akuten CU-Patienten und 71 % der chronischen CU-Patienten in einer Studie bereit waren, einen Teil ihrer Lebenserwartung zu opfern, um ein permanentes Stoma zu vermeiden (9). Nach erfolgter Pouch-OP sind die Patienten im Idealfall krankheitsund beschwerdefrei. Allerdings erfahren viele Patienten Komplikationen, von denen die primäre Pouchitis als unspezifische Entzündung des Pouches die häufigste darstellt und differentialdiagnostisch von anderen Komplikationen unterschieden werden muss (7, 10). Eine Pouchitis äußert sich in Symptomen wie erhöhter Stuhlfrequenz (auch nachts) und -liquidität, abdominellen Krämpfen, Stuhldrang, Tenesmus und Unterleibsbeschwerden (11, 12). Zudem kann es zu Rektalblutungen, Fieber und extraintestinalen Manifestationen (EIM) kommen. Nach Pouchanlage kann generell eine leichte Stuhlinkontinenz auftreten. Allerdings ist sie bei Patienten mit Pouchitis häufiger und deutlich ausgeprägter (10). Gelegentlich treten bei Patienten mit schwerer Pouchitis Fieber, Dehydratation und Unterernährung auf, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern (13). Oft ist die Pouchitis mit Antibiotika behandelbar. In seltenen Fällen tritt die Pouchitis aber immer wieder auf oder persistiert trotz Antibiotikagabe. Sprechen Patienten mit mindestens drei Pouchitis-Episoden pro Jahr oder aber mit persistierender Pouchitis (über vier Wochen) nicht oder nur unzureichend auf eine mindestens zwei- bis vierwöchige Antibiotika-Therapie an, geht man von einer chronischen Pouchitis aus, die weiterführender Therapieansätze bedarf (14, 15).

Die Behandlung der chronischen Pouchitis, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht, zielt nicht mehr auf eine Bakterienlenkung durch Antibiotikagabe ab, sondern auf eine Modulierung des Immunsystems, welches in diesem Stadium als fehlreguliert angenommen wird. Es kommen Substanzen zum Einsatz, die z.T. regelhaft auch bei der Behandlung der CU Anwendung finden (7, 10, 16). Hierzu zählen die vom G-BA genannten Wirkstoffe als Auslegung der zVT (Therapie nach ärztlicher Maßgabe): orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus. Diese Optionen sind allerdings nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Vor Vedolizumab Therapieentscheidung Zulassung von basierte die patientenindividuellen lediglich Faktoren auf empirischen Daten/Serien und Expertenmeinungen. Mit der Zulassung von Vedolizumab steht den betroffenen Patienten erstmals eine nachgewiesen wirksame und sichere Therapie in dieser Indikation zur Verfügung (6).

Die multizentrische, 1:1 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Zulassungsstudie EARNEST (Phase 4) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Vedolizumab bei Patienten mit aktiver chronischer Pouchitis (17). Insgesamt sind 102 Patienten (51 je Studienarm) rekrutiert worden, bei denen gemäß Einschlusskriterien eine aktive Pouchitis (modified Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI) ≥5 mit einem Endoskopie-Subscore von ≥2) und entweder

- a) mindestens drei Pouchitis-Episoden innerhalb des Vorjahres mit mindestens zweiwöchiger Antibiose oder anderer verschreibungspflichtiger Medikation (wiederkehrende Pouchitis) oder
- b) eine Erhaltungs-Antibiotikatherapie dokumentiert war, die mindestens vier Wochen unmittelbar vor der Baseline-Endoskopie-Visite kontinuierlich eingenommen worden ist (chronische Pouchitis) (2).

Auch wenn in der EARNEST-Studie die Patienten als "wiederkehrend" und "chronisch" unterschieden werden, schließt die Zulassung beide Patientengruppen als Patienten mit chronischer Pouchitis ein (3).

Vedolizumab bzw. Placebo wurde zu Woche 0, 2, 6, 14, 22 und 30 intravenös verabreicht. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten eine vierwöchige Behandlung mit Ciprofloxacin zu Studienbeginn. Primärer Endpunkt war eine klinische Remission zu Woche 14 gemäß mPDAI, definiert als eine Reduktion des mPDAI um ≥2 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Studienbeginn auf <5 Punkte. Weitere erhobene Endpunkte beinhalten u.a. eine klinische Remission zu Woche 34 gemäß (m)PDAI, anhaltende Remission gemäß (m)PDAI, partielles Ansprechen gemäß mPDAI, kortikosteroidfreie Remission gemäß (m)PDAI, sowie die Verbesserung der Lebensqualität gemäß Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) und Cleveland Global Quality of Life (CGQL) und das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE). Die wesentlichen Ergebnisse sind im Folgenden kurz dargestellt:

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Dargestellt wird der primäre Endpunkt gemäß mPDAI. Vor dem Hintergrund der Beurteilung der Wirksamkeit durch die EMA wird im weiteren Verlauf auf die Ergebnisse gemäß PDAI eingegangen (6).

Tabelle 4-3: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie EARNEST

Endpunkt	Vedolizumab (n=51)	Placebo (n=51)	Vedolizumab vs. Placebo			
Primärer Endpunkt: Klinische Remission nach mPDAI ^a						
$(mPDAI < 5 und \ge 2 Punkt$	(mPDAI <5 und ≥2 Punkte Reduktion des mPDAI im Vergleich zum Ausgangswert)					
			RR=3,20			
zu Woche 14	n=16	n=5	(95%-KI=1,27-8,08)			
Zu Woelle 14	(31,4%)	(9,8%)	p=0,007 ^b			
			p=0,013°			
Klinische Remission nach	n PDAI ^a					
(PDAI <7 und ≥3 Punktei	Reduktion des PDAI im Verg	leich zum Ausgangswert)				
			RR=3,60			
zu Woche 14	n=18	n=5	(95%-KI=1,45-8,96)			
Zu Woche 14	(35,3%)	(9,8%)	$p=0,002^{b}$			
			p=0,004 ^c			
			RR=2,11			
zu Woche 34	n=19	n=9	(95%-KI=1,06-4,22)			
Zu Woche 34	(37,3%)	(17,6%)	p=0,027 ^b			
			$p=0,045^{c}$			
			RR=4,00			
anhaltend	n=16	n=4	(95%-KI=1,44-11,14)			
zu Woche 14 und 34	(31,4%)	(7,8%)	p=0,003 ^b			
			$p=0.005^{c}$			
(klinische Remission nach	Kortikosteroidfreie Remission nach PDAI ^a (klinische Remission nach PDAI, in Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung (Woche 14 bzw. 34) nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden waren)					
			RR=3,40			
zu Woche 14	n=17	n=5	(95%-KI=1,36-8,52)			
20 11 00H0 17	(33,3%)	(9,8%)	p=0,004 ^b			
			p=0,007°			
			RR=1,78			
zu Woche 34	n=16	n=9	(95%-KI=0,87-3,65)			
24 1, 00H0 3 1	(31,4%)	(17,6%)	p=0,107 ^b			
			$p=0,167^{c}$			

Abkürzungen: RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

Die Studienergebnisse in Tabelle 4-3 bestätigen die Wirksamkeit von Vedolizumab. 88,9% (16/18) der Patienten im Vedolizumab-Arm konnten die zu Woche 14 erreichte Remission zu Woche 34 aufrechterhalten. Dies legt die nachhaltige Wirksamkeit von Vedolizumab bei Patienten dar, die eine Remission erreichen.

Der Vorteil bzgl. der Wirksamkeit ist auch bei Patienten zu beobachten, die zum Zeitpunkt der Erhebung (Woche 14 bzw. 34) nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden waren. Die Daten zeigen, dass Vedolizumab auch unabhängig vom Einsatz von Kortikosteroiden wirksam ist und der Einsatz von Steroiden vermieden werden kann.

a: Probanden mit fehlenden Daten zu einem Zeitpunkt werden als Non-Responder betrachtet

b: p-Wert berechnet nach Chi-Square-Test

c: Exakter p-Wert nach Fisher

In Ergänzung zur Wirksamkeit zeigen sich auch bei der Auswertung unerwünschter Ereignisse (UE) positive Effekte einer Behandlung mit Vedolizumab.

Tabelle 4-4: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie EARNEST

Endpunkt	Vedolizumab (n=51)	Placebo (n=51)	Vedolizumab vs. Placebo
Gesamtratena			
Zeit bis jegliche UE	n=47 (92,2%) Median (Tage)=27,0 (95%=KI-16,0-35,0)	n=44 (86,3%) Median (Tage)=30,0 (95%=KI-15,0-54,0)	HR=1,20 (95%-KI=0,79-1,82) p=0,378 ^b
Zeit bis schwere UE	n=3 (5,9%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	n=5 (9,8%) Median(Tage)=NA (95%-KI=NA)	HR=0,61 (95%-KI=0,14-2,53) p=0,488 ^b
Zeit bis schwerwiegende UE (SUE)	n=3 (5,9%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	n=4 (7,8%) Median (Tage)= NA (95%-KI=NA)	HR=0,79 (95%-KI=0,18-3,51) p=0,752 ^b
Zeit bis UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	n=1 (2,0%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	n=5 (9,8%) Median(Tage)=NA (95%-KI=NA)	HR=0,20 (95%-KI=0,02-1,69) p=0,099 ^b

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis: HR: Hazard Ratio; NA: nicht abschätzbar

Anhand der in Tabelle 4-4 dargestellten Ergebnisse ist ersichtlich, dass das übergeordnete Verträglichkeitsprofil von Vedolizumab, bezogen auf die allgemeine Häufigkeit und Schwere von UE, vergleichbar zu dem von Placebo ist. Die gute Verträglichkeit spiegelt sich auch darin wider, dass weniger Patienten im Vedolizumab-Arm die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen als in der Placebo-Gruppe.

Das gute Verträglichkeitsprofil deckt sich mit den Erfahrungen beim Einsatz in der bereits seit 2014 zugelassenen Therapie der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn. Diese Beobachtung lässt sich auf den Darm-spezifischen Wirkmechanismus von Vedolizumab zurückführen, der die Hemmung der MadCAM- $1/\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Interaktion zwischen Darmendothel- und T-Zellen adressiert (siehe Modul 2).

In der Gesamtschau hat sich Vedolizumab in der EARNEST-Studie als langanhaltend wirksam und gut verträglich erwiesen. Vedolizumab ist die einzige zugelassene und somit nachgewiesen wirksame und sichere Therapieoption bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Behandlung mit Vedolizumab trägt daher wesentlich zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in dieser hoch morbiden Patientenpopulation bei.

a: UE, die unter Behandlung aufgetreten sind, d.h. nach der ersten Dosis der Studienmedikation (an oder nach Tag 1 der Studie) und bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus der entsprechenden Nachbeobachtung (18 Wochen = 126 Tage ab dem Datum der letzten Dosis)

b: p-Wert berechnet nach LogRank-Test

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund fehlender Studien, die für einen direkten oder indirekten Vergleich von Vedolizumab gegenüber der zVT, Therapie nach ärztlicher Maßgabe, geeignet sind, ist für Vedolizumab ein **Zusatznutzen** in der vorliegenden Indikation **nicht belegbar**.

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.

Das vorliegende Dossier umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vedolizumab (Entyvio®) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Patientenpopulation

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Vedolizumab (Entyvio®) umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben (3).

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel Vedolizumab wird gemäß Zulassung mit einer empfohlenen Dosierung von 300 mg als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, sowie nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht.

Vergleichstherapie

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch am 30.09.2021 (Beratungsanforderung 2021-B-227) für das vorliegende Anwendungsgebiet von Vedolizumab (Entyvio®) eine **Therapie nach ärztlicher Maßgabe** als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (1).

Gemäß G-BA-Beratung können geeignete Komparatoren in einer Multikomparator-Studie **orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus** sein, wobei die Ärzte aus einer Auswahl dieser Medikamente wählen können sollten (1).

Da keines dieser Medikamente in der vorliegenden Indikation zugelassen ist, können hierfür keine Dosierungen oder andere weitergehende Anwendungsvorschriften benannt werden.

Endpunkte

Der medizinische Nutzen wird unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Im Indikationsgebiet chronische Pouchitis werden folgende Endpunkte als patientenrelevant eingeschätzt:

<u>Mortalität</u>

Morbidität

- Klinische Remission nach mPDAI einschl.
 - o Zeit bis zur klinischen Remission nach mPDAI
- Klinische Remission nach PDAI
 - o Zeit bis zur klinischen Remission nach PDAI
- Partielles Ansprechen nach mPDAI
- Änderung des PDAI-Scores im Vergleich zum Ausgangswert einschl.
 - o Änderung der Symptom-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Endoskopie-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Histologie-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
- Wiederauftreten von Pouchitis-Symptomen einschl.
 - o Zeit bis zum Wiederauftreten von Pouchitis-Symptomen
- Stuhlfrequenz nach Patiententagebuch im Vergleich zum Ausgangswert
- Normalisierung der Stuhlfrequenz
- Anhaltende Remission nach mPDAI
- Anhaltende Remission nach PDAI
- Kortikosteroidfreie Remission nach PDAI

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Änderung des IBDQ-Scores im Vergleich zum Ausgangswert einschl.
 - o Änderung der Darmtätigkeit-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Emotionsfunktion-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Sozialfunktion-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
- Änderung des CGQL-Scores im Vergleich zum Ausgangswert einschl.
 - o Änderung der Lebensqualität-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Gesundheitsqualität-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Energieniveau-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE von speziellem Interesse (UESI)
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen
- UE, die zum Tod führen

Aufgrund der chronischen Natur der zugrundeliegenden Erkrankung ist eine ausreichend lange Beobachtungsdauer zur Endpunkterhebung von mindestens 24 Wochen erforderlich.

Studientypen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen des Wirkstoffs Vedolizumab (Entyvio®) wird anhand der verfügbaren klinischen Evidenz ermittelt, die einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Vedolizumab mit Therapie nach ärztlicher Maßgabe beschreibt. Es wird davon ausgegangen, dass in der vorliegenden Indikation nur RCT als relevante Studientypen eine ausreichende Qualität für Aussagen zum Zusatznutzen gewährleisten.

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.

Tabelle 4-5: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.	Kinder und jugendliche Patienten, Abweichende Indikation, Therapienaive Patienten	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)(3)
2	Intervention	Vedolizumab Intravenös 300 mg in den Wochen 0, 2 und 6 Initialdosis: W0: 300 mg W2: 300 mg W6: 300 mg Erhaltungsdosis: 300 mg alle 8 Wochen Die Behandlung mit Vedolizumab kann parallel zu einem Standard- Antibiotikum (z. B. vierwöchige Gabe von Ciprofloxacin) begonnen werden.	Abweichende Intervention/Dosierung	Der Einsatz von Arzneimitteln muss zulassungskonform erfolgen. (3)
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Es sollen alle potenziell relevanten RCT mit Vedolizumab in der vorliegenden Indikation identifiziert werden.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Morta lität Morbidität	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzenV (4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patienten gruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Gesundheitsbezogener LebensqualitätSicherheit		
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnis- sicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO des G-BA (5)
6	Studiendauer	≥24 Wochen	Abweichende Studiendauern	Mindeststudiendauer für chronische Erkrankungen wie die chronische Pouchitis (5)
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfOdes G-BA (5)
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	Es liegen Ergebnisse zur Bewertung vor.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-6: Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit der zVT

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.	Kinder und jugendliche Patienten Abweichende Indikation Thera pienaive Patienten	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (3)
2	Intervention	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes: • Adalimumab • Budesonid (oral) • Budesonid (rektal) • Infliximab • Tacrolimus • Ustekinumab	Abweichende Intervention Alica forsen (Nicht zugelassen in Deutschland) Rifa ximin (Klinischer Wert unklar)	Entspricht der vom G-BA benannten zVT. (1)
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Es sollen alle potenziell relevanten RCT mit der Intervention in der vorliegenden Indikation identifiziert werden.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogener Lebensqualität Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzenV (4)
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische	Studientyp mit der höchsten Ergebnis- sicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO des G-BA (5)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
			Reviews, Meta- Analysen	
6	Studiendauer	≥24 Wochen	Abweichende Studiendauern	Mindeststudiendauer für chronische Erkrankungen wie der chronischen Pouchitis (5)
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfOdes G-BA (5)
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	Es liegen Ergebnisse zur Bewertung vor.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt "Studien des pharmazeutischen Unternehmers". Die

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie nach Studien für indirekte Vergleiche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von relevanten RCT geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.2).

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie mit separaten Blöcken zur Indikation und Intervention sowie für MEDLINE und EMBASE mit einem validierten RCT-Filter verwendet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche zu den oben genannten Fragestellungen sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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-(AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-Informationssystem informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in 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 durch geführten Recherchen, in welchen Studienregistem/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durch geführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie nach Studien für indirekte Vergleiche zu oben genannten Fragestellungen wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS/AMIce) durchgeführt. Die Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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, Staeck 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 Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie nach Studien für indirekte Vergleiche eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

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.

Verzerrungspotential auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials der RCT fließen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelten Personen ein.

Es wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu werden jeweils die Angaben im statistischen Analyseplan, im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht, soweit vorliegend, abgeglichen. Zudem wurden die

Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie die Studiendurchführung werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden neben der Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene weiterhin Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Prüfung auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Aspekte bewertet. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt die Kategorisierung der Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht-randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet, sodass die resultierende Evidenz lediglich einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bieten kann.

4.2.5 Informations synthese 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-

_

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.

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.

Eine Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien entfällt, da keine Studien eingeschlossen worden sind.

Das Design und die Ergebnisse der pivotalen Studie EARNEST werden in Abschnitt 4.4.2 jedoch kurz beschrieben, um den medizinischen Nutzen von Vedolizumab in der vorliegenden Indikation in Kurzform zu beschreiben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der Zulassungsstudie EARNEST wird im klinischen Studienbericht sowohl durch demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika beschrieben (17). Die Para*meter umfassen:*

Demografie

- Alter als stetige und kategorielle Variable (<35 Jahre, ≥35 bis <65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht
- Ethnie (hispanisch oder latino, nicht-hispanisch und nicht latino, nicht erfasst)
- Abstammung (amerikanischer Indianer oder Alaska-Ureinwohner, asiatisch, schwarz oder Afroamerikaner, Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner, weiß, mehrere Abstammungen, fehlend)
- Körpergewicht
- BMI (Body Mass Index) als stetige und kategorielle Variable (Untergewicht: <18,5, Normal: ≥18,5 bis <25,0, Übergewicht: ≥25,0 bis <30,0, Adipositas: ≥30,0)
- Raucherstatus (Raucher, Ex-Raucher, Nichtraucher)
- Reproduktionsstatus der Frauen (postmenopausal, chirurgisch sterilisiert, gebärfähig, nicht zutreffend (männlich))
- Geografische Region (Nordamerika: Canada oder USA, Europa: Zentraleuropa oder Südeuropa)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Typ der Pouchitis (chronisch, wiederkehrend)
- Zeit seit Pouch-OP als stetige und kategorielle Variable (<1 Jahr, ≥1 bis <3 Jahre, ≥3 bis 7 Jahre, ≥7 Jahre)
- mPDAI zu Studienbeginn als stetige und kategorielle Variable (ruhend: <5, mittelschwer aktiv: 5 bis 8, schwer aktiv: 9 bis 12)
- PDAI zu Studienbeginn als stetige und kategorielle Variable (ruhend: <7, mittelschwer aktiv: 7 bis 12, schwer aktiv: 13 bis 18)
- Stuhlfrequenz nach PDAI bei Studienbeginn (normal nach OP=0, 1-2 Stuhlgänge mehr als normal nach OP=1, ≥3 Stuhlgänge mehr als normal nach OP=2)
- PMNL-Infiltration bei Studienbeginn (keine=0, mild=1, moderate+Kryptenabszess=2, schwer+Kryptenabszess=3, fehlend)

- Vorherige Behandlung mit TNF-α-Antagonist für CU oder Pouchitis (naiv, erfahren)
- Vorherige Behandlung mit TNF-α-Antagonist nach Pouch-OP (TNF-α-Antagonist-Versagen: jegliches Versagen, unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens, Intoleranz; TNF-α-Antagonist-Einsatz ohne Versagen; kein TNF-α-Antagonist-Einsatz)
- Begleitende Einnahme von Kortikosteroiden bei Studienbeginn (ja, nein)
- CRP bei Studienbeginn als stetige und kategorielle Variable (\leq 2.87 mg/L, >2.87 mg/L bis \leq 5 mg/L, >5 mg/L bis \leq 10 mg/L, >10 mg/L)
- Fäkales Calprotectin bei Studienbeginn als stetige und kategorielle Variable ($\leq 250 \,\mu\text{g/g}$, $>250 \,\mu\text{g/g}$ bis $\leq 500 \,\mu\text{g/g}$, $>500 \,\mu\text{g/g}$)
- SES-CD-Score im Pouch zu Studienbeginn als stetige und kategorielle Variable (≤2, 3 bis 6, >6, fehlend)

Patientenrelevante Endpunkte

Die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden erhoben. Endpunkte zur Mortalität wurden nicht erhoben.

Morbidität

- Klinische Remission nach mPDAI einschl.
 - o Zeit bis zur klinischen Remission nach mPDAI
- Klinische Remission nach PDAI einschl.
 - o Zeit bis zur klinischen Remission nach PDAI
- Partielles Ansprechen nach mPDAI
- Änderung des PDAI-Scores im Vergleich zum Ausgangswert einschl.
 - o Änderung der Symptom-Subskala (Klinik) im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Endoskopie-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Histologie-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
- Anhaltende Remission nach mPDAI
- Anhaltende Remission nach PDAI
- Kortikosteroidfreie Remission nach mPDAI
- Kortikosteroidfreie Remission nach PDAI
- Wiederauftreten von Pouchitis-Symptomen einschl.
 - o Zeit bis zum Wiederauftreten von Pouchitis-Symptomen
- Stuhlfrequenz nach Patiententagebuch im Vergleich zum Ausgangswert
- Normalisierung der Stuhlfrequenz

Die Endpunkte, welche mithilfe des (m)PDAI erfasst worden sind, werden zusammengefasst, da eine gemeinsame Systematik zugrunde liegt.

(m)PDAI

Operationalisierung des (m)PDAI

Der (modified) Pouchitis Disease Activity Index ((m)PDAI) ist ein klar vordefiniertes Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der Pouchitis (11, 18). Innerhalb der EARNEST-Studie wurde dieses zu Studienbeginn, Woche 14 und Woche 34 erhoben. Der mPDAI unterscheidet sich vom PDAI dahingehend, dass hierfür nur die Symptom- (Klinik) und Endoskopie-Subskala einfließen, während der PDAI auch noch die Histologie-Subskala beinhaltet.

Tabelle 4-7: (modified) Pouchitis Disease Acitvity Index ((m)PDAI); adaptiert nach (11, 18)

Kriterien	Score	
Klinik		
Stuhlfrequenz		
Übliche postoperative Stuhlfrequenz	0	
1-2 Stühle/Tag>postoperative üblich	1	
3 oder mehr Stühle/Tag >postoperative üblich	2	
Rektalblutung		
Keine oder selten	0	
Tä glich vorhanden	1	
Defäkationsdrang oder a bdominale Krämpfe		
Keine(r)	0	
Gelegentlich	1	
Üblich	2	
Fieber (Temperatur > 37,8°C)		
Keines	0	
Vorhanden	1	
Endoskopische Entzündung		
Ödeme	1	
Granularität	1	
Friabilität	1	
Verlust der Gefäßstruktur	1	
Schleimausscheidungen	1	
Ulzeration	1	
Akute histologische Entzündung (irrelevant für mPDAI)		
Polymorphe kernhaltige Leukozytenin filtration		
Keine	0	
Mild	1	
Moderat+Kryptenabzess	2	
Schwer + Kryptenabzess	3	
Ulzeration per low power-field (Mittelwert)		
0%	0	
<25%	1	
25-50%	2	
>50%	3	

Alle Endoskopien werden einheitlich als Videoaufnahmen mittels Central Image Management Solutions (CIMS) dokumentiert und zentral ausgewertet, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Bei jeder Endoskopie werden vier bis fünf Biopsieproben vom distalen, mittleren und proximalen Pouch-Körper entnommen. Die Biopsien werden von geschulten Histopathologen auf das Vorhandensein von Entzündungen zentral untersucht. In den Arbeitsanweisungen werden die Anforderungen an Studienendoskopie, Biopsie und Histopathologie genau beschrieben.

Eine **klinische Remission nach mPDAI** ist definiert als mPDAI-Wert <5 und eine Verringerung des mPDAI-Wertes um ≥2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (18).

In der Studie ist eine **klinische Remission nach PDAI** definiert als PDAI-Wert <7 und eine Verringerung des PDAI-Wertes um ≥3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Bei Patienten mit fehlenden Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass keine klinische Remission nach (m)PDAI eingetreten ist.

Die **Zeit bis zur klinischen Remission nach (m)PDAI** ist definiert als die Zeit in Tagen zwischen dem Tag der ersten Gabe der Studienmedikation (Tag 1) bis zum Tag der Visite, an dem die klinische Remission festgestellt worden ist, gemäß folgender Formel:

```
Zeit (Tage) = Datum der Visite (Remission)
- Datum des Tages 1 (erste Studienmedikamentgabe) + 1
```

Patienten, die keine Remission erreichen, werden zum Zeitpunkt der letzten (m)PDAI-Untersuchung zensiert. Sollte es sich hierbei um die Ausgangsuntersuchung zu Studienbeginn handeln, werden die Patienten zu Tag 1 zensiert.

Ein **partielles Ansprechen nach mPDAI** ist definiert als eine Verringerung des mPDAI-Wertes um ≥2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Bei Patienten mit fehlenden Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass kein partielles Ansprechen nach mPDAI eingetreten ist.

Für Änderung des PDAI-Scores im Vergleich zum Ausgangswert einschließlich der Subskalen bezieht sich der Ausgangswert auf die letzte Erhebung vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Eine **anhaltende Remission nach** (**m**)**PDAI** ist definiert als das Erreichen einer klinischen Remission nach (m)**PDAI** zu Woche 14 <u>und</u> Woche 34. Bei Patienten mit fehlenden Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass keine klinische Remission nach (m)**PDAI** eingetreten ist.

Eine **kortikosteroidfreie Remission nach** (m)**PDAI** ist definiert als klinische Remission nach (m)**PDAI**, in Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung (Woche 14 bzw. 34) nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden waren.

Validität

Der (m)PDAI ist ein weitverbreitetes und anerkanntes Instrument zur Einschätzung und Diagnose der Pouchitis; auch die deutsche S3-Leitlinie verweist auf den PDAI als Hilfsinstrument zur Diagnosestellung (7). Beide Instrumente, der PDAI und der mPDAI, korrelieren stark und weisen eine ähnliche Sensitivität und Spezifität auf (18-20). Ein systematischer Review verweist auf die unzureichende Validierung des PDAI, mPDAI und anderer Pouchitis-Indices (21). Dies sieht auch die EMA kritisch, stuft den PDAI aber als akzeptabel ein, sofern Remission und Ansprechen überzeugend definiert sind und klinisch relevante Effekte innerhalb der Subskalen demonstriert werden können (22).

Patientenrelevanz.

Der (m)PDAI als kombinierter Endpunkt berücksichtigt neben der Endoskopie als bildgebendes Verfahren und ggf. der Histologie als analytisches Verfahren die typischen Symptome eines Pouchitis-Patienten, welche direkt als patientenrelevant einzustufen sind. Da der Gesamtscore unter anderem zur Diagnosestellung dient (7) und damit den Nachweis der eigentlichen Erkrankung bewirkt, ist auch dieser als patientenrelevant einzustufen. Es ist daher anzunehmen, dass der (m)PDAI zur Therapiesteuerung herangezogen werden kann und somit relevant darüber mitentscheidet, ob ein Patient (weiter) behandelt wird und ggf. womit. Dies ist unmittelbar relevant für den Patienten. Der Verzicht von Kortikosteroiden bei der erfolgreichen Therapie dieser vorbehandelten chronischen Pouchitis-Patienten ist dabei als besonders patientenrelevant hervorzuheben, da Kortikosteroide mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert sein können (23). Obwohl das Erreichen einer (kortikosteroidfreien und) idealerweise anhaltenden Remission als das höchste Therapieziel angesehen werden kann, profitieren viele Patienten aber auch schon von einem (partiellen) Ansprechen, welches zumindest die Linderung der Erkrankung anzeigt. Auch ein partielles Ansprechen kann für den Patienten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bedeuten. Weiterhin ist eine chronische Pouchitis mit einem gesteigerten Tumorrisiko verknüpft (24). Somit ist die Reduktion der entzündlichen Aktivität auch in dieser Hinsicht patientenrelevant.

Wiederauftreten von Pouchitis-Symptomen

Operationalisierung

Das Wiederauftreten von Pouchitis-Symptomen ist definiert als eines der folgenden Ereignisse nach vorheriger dokumentierter klinischer Remission gemäß mPDAI zu Woche 14:

- Unerwünschtes Ereignis (UE) mit Preferred Term (PT) "Pouchitis";
- Verschlechterung der Pouchitis-Symptome berichtet auf der Case Report Form (CRF) "akute Pouchitis-Episode" (engl. "flare");
- Einleitung oder Änderung begleitendender Medikation, die als Behandlung einer akuten Pouchitis-Episode identifiziert wurde.

Die **Zeit bis zum Wiederauftreten von Pouchitis-Symptomen** ist definiert als die Zeit in Tagen zwischen dem Tag des ersten Wiederauftretens der Symptome (wie oben beschrieben) und der klinischen Remission nach mPDAI zu Woche 14 + 1 Tag. Dieser Endpunkt wird nur für Patienten berechnet, die zu Woche 14 eine klinische Remission nach mPDAI erreichen.

Validität

Der Endpunkt wird als valide erachtet.

Patientenrelevanz.

Symptome und somit auch deren Wiederauftreten sind unmittelbar patientenrelevant. Die Aufnahme eines UE und die Dokumentation einer Verschlechterung der Pouchitis-Symptome belegen diesen Umstand direkt. Aber auch die Einleitung oder Änderung einer Therapie, die gegen Pouchitis gerichtet ist, weist zwingend auf das Wiederauftreten von Pouchitis-Symptomen hin.

Stuhlfrequenz nach Patiententagebuch

Operationalisierung

Die **Stuhlfrequenz nach Patiententagebuch** wird basierend auf der durchschnittlichen Stuhlfrequenz über drei Tage (die drei Tage vor einer Studienvisite) erhoben, wie es im Patiententagebuch dokumentiert worden ist.

Eine **Normalisierung der Stuhlfrequenz** ist definiert als eine durchschnittliche Stuhlfrequenz, die höchstens der normalen Stuhlfrequenz nach OP + 0.5 entspricht.

Validität

Als direkt vom Patienten berichteter Endpunkt wird dieser als valide erachtet.

Patientenrelevanz

Nach restaurativer Proktokolektomie ist die normale Stuhlfrequenz bei den betroffenen Patienten mit durchschnittlich vier bis acht Stuhlgängen pro Tag (11, 25-29) bereits recht hoch. Eine Verschlechterung dieser Symptomatik als Folge der Pouchitis bedeutet für die Patienten weitreichende Einschränkungen bei der Bewältigung des Alltags und bei der Teilhabe am sozialen Leben, die für gewöhnlich mit schwerwiegenden Einschnitten der Lebensqualität einhergehen. Als eines der wesentlichen Symptome der Pouchitis ist die Stuhlfrequenz eindeutig als patientenrelevant einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Änderung des IBDQ-Scores im Vergleich zum Ausgangswert einschl.
 - o Änderung der Darmtätigkeit-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Emotionsfunktion-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
 - o Änderung der Sozialfunktion-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
- Änderung des CGQL-Scores im Vergleich zum Ausgangswert einschl.

- o Änderung der Lebensqualität-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
- o Änderung der Gesundheitsqualität-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert
- o Änderung der Energieniveau-Subskala im Vergleich zum Ausgangswert

IBDQ

Operationalisierung

Der **IBDQ-Score** (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) (30) umfasst 32 Fragen zu vier Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Darmsystem (zehn Items), Emotionale Funktion (zwölf Items), Soziale Funktion (fünf Items) und Systemische Funktion (fünf Items). Die Probanden werden gebeten, sich an die Symptome und die Lebensqualität der letzten zwei Wochen zu erinnern und jedes Item auf einer 7-Punkte-Likert-Skala zu bewerten (höhere Punktzahlen entsprechen einer höheren Lebensqualität). Der IBDQ-Gesamtwert wird durch Summierung der Werte aus den einzelnen Bereichen berechnet; der IBDQ-Gesamtwert reicht von 32 bis 224.

Der IBDQ wird zu Studienbeginn (letzte Erhebung vor erster Gabe der Studienmedikation), Woche 14, 22 und 34 erhoben.

Fehlende Daten werden nicht imputiert.

Validität

Der IBDQ ist ein valides und zuverlässiges Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit CED (30-33). Auch wenn der Fragebogen primär für Patienten mit CU entwickelt worden ist, kann davon ausgegangen werden, dass er ebenso für Patienten mit Pouchitis, in Folge einer CU als Grunderkrankungen einen Pouch angelegt bekommen hatten, anwendbar ist.

Patientenrelevanz.

Im Vergleich zu allgemeinen Instrumenten wie dem SF-36, bei dem keine Spezifität für bestimmte Erkrankungen vorhanden ist, ist die Patientenrelevanz von krankheitsspezifischen Fragebögen deutlich höher. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AMNutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (4).

CGQL

Operationalisierung

Bei dem CGQL-Score (Cleveland Global Quality of Life) handelt es sich um einen Lebensqualitätsindikator für Patienten mit IPAA (ileopouchanale Anastomose, engl. ileal pouch-anal anastomosis) (34). Die Probanden bewerten drei Items (aktuelle Lebensqualität, aktuelle Gesundheitsqualität und aktuelles Energieniveau), jeweils auf einer Skala von 0 bis 10 (0 am schlechtesten; 10 am besten). Die Werte werden addiert, und der endgültige CGQL-Utility-Score ergibt sich durch Division dieses Ergebnisses durch 30. Die Summe der drei Scores geteilt durch 30 ergibt den CGQL-Score (möglicher Bereich 0-1), der als Mittelwert aus

den drei Tagen unmittelbar vor der Endoskopie (oder der Darmvorbereitung für die Endoskopie) ermittelt wird. Die Dokumentation wird durch ein Papiertagebuch sichergestellt.

Der CGQL wird zu Studienbeginn (letzte Erhebung vor erster Gabe der Studienmedikation), Woche 14, 22 und 34 erhoben.

Fehlende Daten werden nicht imputiert.

Validität

In einer Studie mit 77 CU-Patienten, bei denen eine IPAA durchgeführt worden ist, konnte der CGQL erfolgreich als Instrument zur Messung der Lebensqualität etabliert werden, indem seine Zuverlässigkeit, Validität sowie seine Korrelation mit dem SF-36-Score bestimmt wurden (34).

Patientenrelevanz

Im Vergleich zu allgemeinen Instrumenten wie dem SF-36, bei dem keine Spezifität für bestimmte Erkrankungen vorhanden ist, ist die Patientenrelevanz von krankheitsspezifischen Fragebögen deutlich höher. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AMNutzen Vals patientenrelevant einzuschätzen (4).

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE von speziellem Interesse (UESI)
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen
- UE, die zum Tod führen

Operationalisierung

Sicherheit und Verträglichkeit werden in der Studie EARNEST als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) erfasst. TEAE sind definiert als jegliches UE, das nach der ersten Dosis der Studienmedikation (an oder nach Tag 1 der Studie) und bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus der entsprechenden Nachbeobachtung (18 Wochen = 126 Tage ab dem Datum der letzten Dosis) aufgetreten ist. Im Weiteren wird die Bezeichnung unerwünschte Ereignisse im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet.

Die folgenden Ereignisse sind als **UE** einzustufen:

- Das Ereignis zeigt eine neue Diagnose oder eine unerwartete Verschlechterung eines bereits im Vorfeld bestehenden Zustandes an. (Intermittierende Ereignisse für bereits bestehende Erkrankungen oder Grunderkrankungen sollten nicht als UE berücksichtigt werden.)
- Das Ereignis erfordert therapeutische Intervention.

- Das Ereignis erfordert ein invasives diagnostisches Verfahren.
- Das Ereignis erfordert einen Abbruch oder eine Dosisanpassung der Studienmedikation oder einer begleitenden Medikation.
- Das Ereignis wird vom Prüfarzt aus jeglichem Grund als ungünstig eingestuft.
- Das Ereignis wird durch eine Studienprozedur verursacht (z.B. ein blauer Fleck nach Blutabnahme).

UE, die die Verschlechterung oder das Wiederauftreten der Grunderkrankung dokumentieren, werden in der Case Report Form (CRF) als akute Episode der Pouchitis ("flare") kenntlich gemacht. Als zusätzliche Darstellung der übergeordneten Ergebnisse zu UE, schweren UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, werden diese grunderkrankungsbezogenen Ereignisse herausgerechnet.

Alle UE werden gemäß MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities) V23.0 kodiert.

Die Einschätzung des Schweregrades der UE erfolgt anhand folgender Kriterien:

- Mild: Das Ereignis ist vorübergehend und wird vom Patienten leicht vertragen.
- Moderat: Das Ereignis verursacht dem Patienten Unbehagen und unterbricht die üblichen Aktivitäten des Patienten.
- Schwer: Das Ereignis verursacht erhebliche Störungen der üblichen Aktivitäten des Patienten.

SUE sind definiert als jegliches unvorhergesehene medizinische Ereignis, welches bei jeglicher Dosis:

- 1. zum Tod führt,
- 2. lebensbedrohlich ist.
 - Der Ausdruck "lebensbedrohlich" bezieht sich auf ein Ereignis, bei welchem der Patient dem Risiko unterliegt zum Zeitpunkt des Ereignisses zu sterben; es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, welches hypothetisch zum Tod führen könnte, sofern es von schwerer Intensität wäre.
- 3. eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht,
- 4. zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt,

- 5. sich in einer angeborenen Fehlbildung (kongenitale Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußert.
- 6. oder als wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wird, welches eines der folgenden Kriterien erfüllt:
 - Kann ein Eingreifen erfordern, um die oben genannten Punkte 1 bis 5 zu verhindern.
 - Kann den Patienten einer Gefahr aussetzen, auch wenn das Ereignis nicht unmittelbar lebensbedrohlich oder tödlich ist oder nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führt.
 - Enthält ein Ereignis oder Synonym, welches in der Takeda Medically Significant AE-Liste beschrieben ist: akutes respiratorisches Versagen/ akute Atemnot, Lebernekrose, Torsade de pointes/ Kammerflimmern/ ventrikuläre Tachykardie, akutes Leberversagen, maligne Hypertonie, Nierenversagen, Krampfanfall, pulmonale Hypertonie, Agranulozytose, aplastische Lungenfibrose, Anämie, bestätigter oder Endotoxinschock, toxische epidermale Nekrolyse/ Stevens-Johnson-Syndrom, bestätigte oder vermutete Übertragung des Infektionserregers durch ein Arzneimittel, malignes neuroleptisches Syndrom/ maligne Hyperthermie, spontaner Abort/Totgeburt und fetaler Tod.

UESI orientieren sich am Wirkmechanismus von Vedolizumab und wurden mit entsprechenden MedDRA-Suchkriterien vordefiniert. Die Standard MedDRA Abfrage (SMQ) im Folgenden bezieht sich auf MedDRA V23.0 SMQ.

Die UESI wurden als SMQ im Rahmen der EARNEST-Studie definiert:

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich infusionsbedingter Reaktionen (IR)

Mögliche IRs werden anhand der folgenden MedDRA-Suchkriterien ermittelt:

- Anaphylaktische/anaphylaktoide Schockzustände SMQ (breit)
- Angioödem SMQ (breit)
- Hypersensibilität SMQ (breit)
- Reaktionen an der Infusionsstelle HLT (Higher Level Term)
- Ein UE, welches im CRF als Reaktion an der Infusionsstelle angezeigt ist, wird ebenfalls als IR-UESI erachtet.

Verdacht auf progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Verdachtsfälle einer PML werden innerhalb der SOC (System Organ Class) "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" mittels der folgenden MedDRA-Preferred Terms (PT) identifiziert:

- Infektion durch Human-Polyomavirus PT
- Infektion mit JC Virus PT
- JC-Virus-Test im Liquor positive PT
- Leukenzephalopathie PT
- Polyomavirus-Test positive PT
- JC-Polyomavirus-Test positive PT
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie PT

Leberschädigung

Berichte von Leberschädigungen werden über die folgenden MedDRA-Suchkriterien identifiziert:

- Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs SMQ (breit)
- Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen SMQ (breit)
- Hepatitis, nicht infektiös SMQ (breit)
- Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome SMQ (eng)
- Leberinfektionen SMQ (breit)

Bösartige Erkrankungen

Berichte von bösartigen Erkrankungen werden über die folgenden MedDRA-Suchkriterien identifiziert:

- Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
 SOC
- Ein UE, welches im CRF als bösartige Erkrankung angezeigt ist, wird ebenfalls als UESI erachtet.

Schwerwiegende Infektionen

Berichte von Infektionen, die als SUE angezeigt werden, werden über die folgenden MedDRA-Suchkriterien identifiziert:

• Infektionen und parasitäre Erkrankungen SOC

Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, die die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE analysieren.

Validität

Die Erhebung der UE entspricht internationalen Standards und erfüllt die zulassungsrelevanten Auflagen. Hierdurch ist die Validität gewährleistet.

Patientenrelevanz

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (4).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

_

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da keine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens identifiziert wurden.

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.

-

 ⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
 ⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Es werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt, da keine geeigneten Studien zur Bewertung eines Zusatznutzen identifiziert wurden.

Es wird darauf hingewiesen, dass der Studienbericht (CSR) bereits eine Vielzahl von Sensitivitätsanalysen enthält, die die Robustheit der Primäranalysen aufzeigen (17).

Auch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) bestätigt nach einer Reihe von Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Studienergebnisse (6).

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 Regeleine 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.

Es werden keine Subgruppen dargestellt, da keine geeigneten Studien zur Bewertung eines Zusatznutzen identifiziert wurden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

-

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

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

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

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

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

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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.
- Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.
- Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.
- Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).
- Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.

Es werden keine indirekten Vergleiche im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführt, da keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator identifiziert wurden.

_

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

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

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

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 4-8: 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
EARNEST	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen, Behandlungsdauer: 34 Wochen mit letzter Dosis der Studienmedikation zu Woche 30	 Vedolizumab (300 mg intra venös), Ciprofloxacin Placebo, Ciprofloxacin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Die Tabelle hat den Stand 28.01.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EARNEST	Vergleich gegen Placebo, kein Vergleich gegenüber der vom G-BA genannten Studienkomparatoren als Auslegung der zVT

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

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

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

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

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

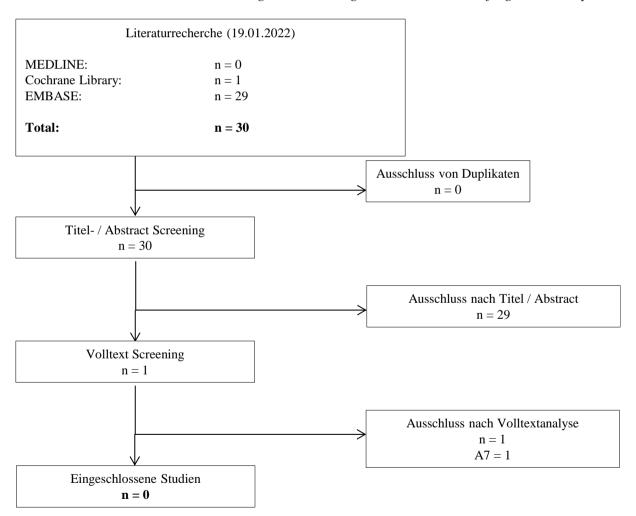


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab insgesamt 30 Treffer. Davon konnten keine Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbliebenen 30 Treffer wurden einem Titel- und Abstract-Screening unterzogen, bei dem 29 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Der verbliebene Treffer wurde nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossen, da der Treffer die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien nicht erfüllte.

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 enthaltenist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EARNEST	ct.gov: NCT02790138 (35) EUCTR: 2015-003472-78 (36) ICTRP: NCT02790138 (37)	ja	nein	abgeschlossen

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 4-10 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.

Die Tabelle hat den Stand 19.01.2022.

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 enthaltenist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)		
Nicht zutreffe	end.					
a: Quellen au	a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA					

Es wurden keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 maβgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 19.01.2022.

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 0) 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 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienkategorie			Ve	erfügbare Qı	ıellen ^a
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienberichte	Register- einträge ^c	Publikation und sonstige Quellen ^d
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])

Nicht zutreffend.

Es konnten keine RCT identifiziert werden, die einen direkten Vergleich zu den vom G-BA genannten Arzneimitteln als Auslegung der zVT erlauben. Die zunächst eingeschlossene Zulassungsstudie EARNEST wird letztlich ausgeschlossen, da der Vergleichsarm nicht der vom G-BA festgelegten zVT entspricht. Daher werden die folgenden Unterkapitel von Abschnitt 4.3.1 nicht ausgefüllt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhasten 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.

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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.

Stand: 28.02.2022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patienten gruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach,="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreff	fend.					

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

Studie	<gruppe 1=""></gruppe>	<gruppe 2=""></gruppe>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika
			z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z.B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffe	end.			

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.

Nicht zutreffend.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	igung rungs-		Verblind	ıng	gige		zial
Studie	Adäquate Erzeugu der Randomisieru sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängi Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutreff	end.				

4.3.1.3.1 **Endpunkt XXX RCT**

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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.

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

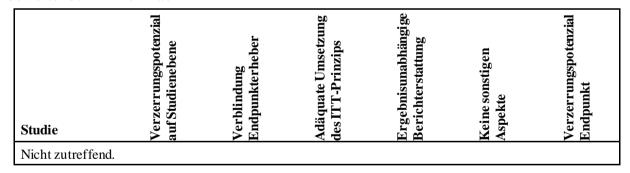
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutre	ffend.

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



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 4-20: Ergebnisse für < Endpunkt xxx > aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	$Tabellarische \ Pr\"{a}sentation\ in\ geeigneter\ Form\ (Anforderungen\ siehe\ Erl\"{a}uterung\ oben)$
Nicht zutr	effend.

Nicht zutreffend.

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

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. 16

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

⁶ unbesetzt		

- 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 4-21: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht		<effektmo- difikator-c></effektmo- 	<effektmo- difikator-d></effektmo-
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie anschließend in Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. die E rgebnisse 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 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für «Studie» und «Effektmodifikator»

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht		<effektmo- difikator-d></effektmo-
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 Ergebnissezusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

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 Aussagenüber 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

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 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EARNEST	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen, Behandlungsdauer: 34 Wochen mit letzter Dosis der Studienmedikation zu Woche 30	 Vedolizumab (300 mg intra venös), Ciprofloxacin Placebo, Ciprofloxacin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Die Tabelle hat den Stand 28.01.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
EARNEST	Es wurden keine relevanten RCT mit den von der zVT umfassten Therapien nach ärztlicher Maßgabe identifiziert. Daher ist ein indirekter Vergleich auf Basis von RCT nicht durchführbar.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

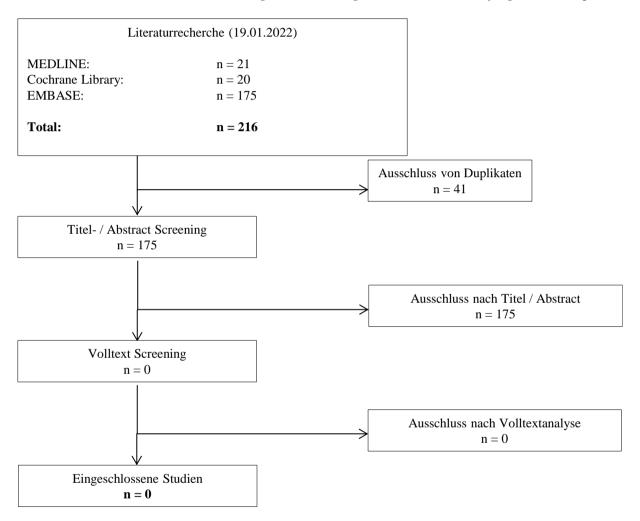


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach Studien für indirekte Vergleiche ergab insgesamt 216 Treffer. Davon konnten 41 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbliebenen 175 Treffer wurden einem Titel- und Abstract-Screening unterzogen, bei dem alle weiteren Treffer ausgeschlossen werden konnten, da keine Studie die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien erfüllte.

Es wurden keine relevanten Studien zu den Arzneimitteln identifiziert, die vom G-BA als Auslegung der zVT (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) bestimmt worden sind (1): Orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus.

4.3.2.1.1.3 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 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)			
Nicht zutreffend							

Es wurden keine relevanten Studien zu den vom G-BA als Auslegung der zVT (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) bestimmten Arzneimitteln identifiziert.

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.

Die Tabelle hat den Stand 19.01.2022.

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.

4.3.2.1.1.4 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 enthaltenist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-26: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche

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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)				
Nicht zutreffend.								
a: Quellen au	a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA							

Es wurden keine relevanten RCT zu den vom G-BA als Auslegung der zVT (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) bestimmten Arzneimitteln in der vorliegenden Indikation auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Die Tabelle hat den Stand 19.01.2022.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

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 0) 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 4-27: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienkategorie		verfügbare Quellen ^a		ıellen ^a	
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienberichte	Register- einträge ^c	Publikation und sonstige Quellen ^d
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein[Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein[Zitat])

Nicht zutreffend.

Es konnten keine relevanten Studien zu den vom G-BA als Auslegung der zVT (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) bestimmten Arzneimitteln in der vorliegenden Indikation identifiziert werden. Daher ist ein indirekter Vergleich auf Basis von RCT nicht durchführbar. Die folgenden Unterkapitel von Abschnitt 4.3.2 werden nicht ausgefüllt, auch weil eine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Untersuchungen entfällt.

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 Einbzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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.

4.3.2.1.3 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 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
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 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<vergleichs- therapie 1></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 2></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 3></vergleichs-
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 4-30: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutref	ffend.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
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 4-32: Ergebnisse für < Endpunkt xxx > aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht	zutreffend.

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 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	allelitätder	ceit der adäquate mg von elevanten	Verb	lindung	längige ing	Aspekte
Studie	Zeitliche Paralld Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäqu Berücksichtigung vo prognostisch relevan Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängig Berichterstattung	Keine sonstigen
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutre	effend.				

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 4-35: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung				
Nicht zutref	Nicht zutreffend.				

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

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

Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen
	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Unter suchungen, 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

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 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutre	effend.				

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 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutre	ffend.

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.

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.

4.3.2.3.3.2 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.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT geeignete Studien identifiziert werden. Eine Ableitung des Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation und die damit einhergehende Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise sind somit nicht durchführbar.

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.

Das vorliegende Dossier umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vedolizumab (Entyvio®) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Es liegen keine vergleichenden Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Der Zusatznutzen ist gemäß der Kriterien der vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung nicht belegbar (4).

Vedolizumab ist der erste Wirkstoff, der zur Behandlung des vorliegenden Anwendungsgebietes zugelassen wurde, basierend auf einer nachgewiesenen pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (6). Die vom G-BA festgestellte zVT, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, bestätigt den hohen therapeutischen Bedarf nach zugelassenen und somit als wirksam und sicher bestätigten Therapien im Anwendungsgebiet. Es soll daher an dieser Stelle darauf eingegangen werden, wie der medizinische Nutzen von Vedolizumab den bestehenden therapeutischen Bedarf bei Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer chronischer Pouchitis, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht, als vorliegende Indikation decken kann.

Patienten, die für die Behandlung mit Vedolizumab in der vorliegenden Indikation in Frage kommen, haben bereits einen langen Leidensweg hinter sich. Nach längerer Krankheitsdauer

der Colitis ulcerosa (CU) haben die Patienten für gewöhnlich eine Vielzahl von Therapielinien durchlaufen und sind mit physisch und psychisch belastenden Symptomen (Durchfälle, krampfartige Bauchschmerzen, Übelkeit etc.) konfrontiert (7). In akuten schweren Fällen oder nach Ausschöpfung der Vielzahl an zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen ist ein chirurgischer Eingriff, welcher die Entfernung des Kolons und des Rektums (Proktokolektomie) erfordert, unvermeidbar. Als Ersatz für den Kolon und das Rektum wird in der Regel aus Dünndarmschlingen ein Reservoir (Pouch) angelegt. Die Proktokolektomie und Pouchanlage ist ein größerer chirurgischer Eingriff, der in der Regel zwei bis drei Operationen innerhalb von sechs bis neun Monaten bedarf und auch nicht immer erfolgreich ist (7). In bis zu 10% der Fälle muss der Patient langfristig mit einem permanenten Stoma wegen einer unzureichenden Funktion des Pouches oder operativer Komplikationen rechnen (8). Aus der Perspektive eines CU-Patienten ist es daher verständlich, dass nur bei unvermeidlicher Operation eine Bereitschaft besteht, sich einer restaurativen Proktokolektomie (Pouch-OP) zu unterziehen, um ein möglicherweise permanentes Stoma zu vermeiden (9). Die Abneigung gegen ein permanentes Stoma ist so groß, dass in einer Studie 89 % der akuten CU-Patienten und 71 % der chronischen CU-Patienten bereit waren, einen Teil ihrer Lebenserwartung zu opfern, um ein permanentes Stoma zu vermeiden (9). Nach erfolgter Pouch-OP sind die Patienten im Idealfall krankheits- und beschwerdefrei. Allerdings erfahren viele Patienten Komplikationen, von denen die primäre/ idiopathische Pouchitis als unspezifische Entzündung des Pouches die häufigste darstellt und differentialdiagnostisch von anderen Komplikationen unterschieden werden muss (7, 10). Eine Pouchitis äußert sich in Symptomen wie erhöhter Stuhlfrequenz (auch nachts) und -liquidität, abdominellen Krämpfen. Stuhldrang, Tenesmus und Unterleibsbeschwerden (11, 12). Zudem kann es zu perianalen Blutungen, Fieber und extraintestinalen Manifestationen (EIM) kommen. Nach Pouchanlage kann generell eine leichte Stuhlinkontinenz auftreten. Allerdings ist sie bei Patienten mit Pouchitis häufiger und deutlich ausgeprägter (10). Gelegentlich treten bei Patienten mit schwerer Pouchitis Fieber, Dehydratation und Unterernährung auf, die Krankenhausaufenthalt erfordern (13). Weiterhin treten bei Patienten mit Pouchitis häufiger Angststörungen und Depressionen auf (38); ein Problem, das auch bei Patienten mit aktiver Colitis zu sehen ist, bei Patienten mit regelhafter Pouchfunktion jedoch nicht besteht. Oft ist die Pouchitis mit Antibiotika behandelbar. In seltenen Fällen tritt die Pouchitis aber immer wieder auf oder persistiert trotz Antibiotikagabe. Sprechen Patienten mit mindestens drei Pouchitis-Episoden pro Jahr oder aber mit persistierender Pouchitis (über vier Wochen) nicht oder nur unzureichend auf eine mindestens zwei- bis vierwöchige Antibiotika-Therapie an, geht man von einer chronischen Pouchitis aus, die weiterführender Therapieansätze bedarf (14, 15).

Die Behandlung der chronischen Pouchitis, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht, zielt nicht mehr auf eine Bakterienlenkung durch Antibiotikagabe ab, sondern auf eine Modulierung des Immunsystems, welches in diesem Stadium als fehlreguliert angenommen wird. Es kommen Substanzen zum Einsatz, die z.T. regelhaft auch bei der Behandlung der CU Anwendung finden (7, 10, 16). Hierzu zählen die vom G-BA genannten Wirkstoffe (Therapie nach ärztlicher Maßgabe): orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus. Diese Optionen sind allerdings nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Bis zur Zulassung von

Vedolizumab basierte die Therapieentscheidung neben patientenindividuellen Faktoren lediglich auf empirischen Daten/Serien und Expertenmeinungen. Mit der Zulassung von Vedolizumab steht den betroffenen Patienten erstmals eine nachgewiesen wirksame und sichere Therapie zur Verfügung (6).

Zulassungsstudie EARNEST

Die multizentrische, 1:1 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Zulassungsstudie EARNEST (Phase 4) legt den medizinischen Nutzen von Vedolizumab bei Patienten mit aktiver chronischer Pouchitis dar (17). Insgesamt sind 102 Patienten (51 je Studienarm) rekrutiert worden, bei denen gemäß Einschlusskriterien eine aktive Pouchitis (mPDAI ≥5 mit einem Endoskopie-Subscore von ≥2) und entweder

- a) mindestens drei Pouchitis-Episoden innerhalb des Vorjahres mit mindestens zweiwöchiger Antibiose oder anderer verschreibungspflichtiger Medikation (wiederkehrende Pouchitis) oder
- b) eine Erhaltungs-Antibiotikatherapie dokumentiert war, die mindestens vier Wochen unmittelbar vor dem Baseline-Endoskopie-Besuch kontinuierlich eingenommen worden ist (chronische Pouchitis) (2).

Auch wenn in der EARNEST-Studie die Patienten als "wiederkehrend" und "chronisch" unterschieden werden, schließt die Zulassung beide Patientengruppen als Patienten mit chronischer Pouchitis ein (3).

Zudem musste die Pouch-OP mindestens ein Jahr vor Studienbeginn erfolgt sein (2). Ausgeschlossen waren Patienten mit Diagnosen, die von einer Diagnose der primären/idiopathischen Pouchitis abzugrenzen sind, wie Morbus Crohn, irritables Pouch-Syndrom, Cuffitis und mechanische/operative Komplikationen (2). Des Weiteren galten u.a. ein Stoma, eine aktive Infektion und eine Vorbehandlung mit Vedolizumab als Ausschlusskriterien (2).

Vedolizumab bzw. Placebo wurde zu Woche 0, 2, 6, 14, 22 und 30 intravenös verabreicht. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten eine vierwöchige Behandlung mit Ciprofloxacin zu Studienbeginn. Nach Woche 14 durften weitere Antibiotika zur Behandlung akuter Episoden eingesetzt werden. Zudem konnten Patienten orale 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) und/oder durchfallhemmende Mittel einnehmen, sofern diese seit mindestens zwei Wochen vor Randomisierung und durchgängig bis Woche 34 der Studie eingenommen worden sind. Probiotika und/oder Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) waren erlaubt, sofem diese seit mindestens acht Wochen vor Randomisierung und durchgängig bis Woche 34 der Studie eingenommen worden sind. Auch die Einnahme oraler Kortikosteroide war erlaubt mit Maximaldosen von 90 mg pro Tag Prednison, 9 mg pro Tag Budesonid oder 5 mg pro Tag Beclometasondipropionat (oder Äquivalentes), sofern die Therapie mindestens vier Wochen vor Randomisierung gestartet worden ist und die Dosierung stabil blieb. Zu Woche 4 sollte begonnen werden, die Einnahme oraler Kortikosteroide zu reduzieren. Zu Woche 8 sollten, wenn möglich, orale Kortikosteroid-Therapien beendet werden. Der Großteil der Studienteilnehmer wurde mit Begleitmedikation behandelt, die gegen Pouchitis gerichtet war (43/51 (84,3%) im Vedolizumab-Arm vs. 41/51 (80,4%) im Placebo-Arm) (17). Bezogen auf

Budesonid waren es 7/51 (13,7%) im Vedolizumab-Arm vs. 7/51 (13,7%) im Placebo-Arm (17). Demzufolge war Budesonid als vom G-BA genannter möglicher Komparator zwar in der Studie patientenindividuell eingesetzt worden, jedoch nicht zu Vergleichszwecken, sondem als Begleitmedikation. Die wesentliche Gleichverteilung der gegen Pouchitis gerichteten Begleitmedikation deutet hingegen auf eine geringe Verzerrung der Studienergebnisse hierdurch hin.

102 Patienten - 51 je Studienarm - sind in die Studie eingeschlossen worden. Die wesentlichen Patienten- und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn sind in folgender Tabelle 4-39 zusammengefasst:

Tabelle 4-39: Patienten- und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn der Studie EARNEST

	Vedolizumab	Placebo	Gesamt
	(n=51)	(n=51)	(n=102)
Alter (Jahre)			
Mittel(SD)	40,8 (11,32)	42,9 (13,48)	41,9 (12,44)
Median	42	45	43
Min; Max	19;67	19;68	19;68
Geschlecht, n			
weiblich	19 (37,3%)	13 (25,2%)	322 (31,4%)
männlich	32 (62,7%)	38 (74,5%)	70 (68,6%)
BMI (kg/m ²)			·
Mittel(SD)	24,13 (,891)	25,74 (5,125)	24,93 (5,049)
Median	23,37	24,98	24,22
Min, Max	17,1;43,8	18,4; 45,2	17,1;45,2
Raucherstatus, n			
Nichtraucher	35 (68,6%)	29 (56,9%)	64 (62,7%)
Raucher	4 (7,8%)	7 (13,7%)	11 (10,8%)
Ex-Raucher	12(23,5%)	15 (29,4%)	27 (26,5%)
Geografische Region	, i	, , ,	•
Zentra leuropa ^a	15 (29,4%)	20 (39,2%)	35 (34,3%)
Südeuropa ^b	15 (29,4%)	13 (25,5%)	28 (27,5%)
Kanada	9 (17,6%)	7 (13,7%)	16 (15,7%)
USA	12 (23,5%)	11 (21,6%)	23 (22,5%)
Typ der Pouchitis			
wiederkehrend ^c	22 (43,1%)	26 (51,0%)	48 (47,1%)
chronisch ^d	29 (56,9%)	25 (49,0%)	54 (52,9%)
Zeit seit Pouch-OP(Jahre)			·
Mittel(SD)	12,31 (7,684)	10,60 (7,442)	11,45 (7,576)
Median	12,43	8,40	9,18
Min, Max	1,8; 32,3	1,5; 29,9	1,5;32,3
mPDAI zu Studienbeginn			
Mittel(SD)	8,1 (1,62)	8,0 (1,75)	8,0 (1,68)
Median	8	8	8
Min, Max	4, 11	4, 11	4, 11
Kategorien, n:			
ruhend: <5	1 (2,0%)	1 (2,0%)	2 (2,0%)
mittelschwer aktiv: 5-8	32 (62,7%)	31 (60,8%)	63 (61,8%)
schweraktiv:9-12	18 (35,3%)	19 (37,3%)	37 (36,3%)
Vorherige Behandlung mit TNF-α-Antagonist nach			
Pouch-OP, n			
TNF-α-Anta gonist-Versagen:			
jegliches Versagen	15 (29,4%)	12 (23,5%)	27 (26,5%)

	Vedolizumab (n=51)	Placebo (n=51)	Gesamt (n=102)
unzureichendes Ansprechen	10(19,6%)	8 (15,7%)	18 (17,6%)
Verlust des Ansprechens	5 (9,8%)	5 (9,8%)	10 (9,8%)
Intoleranz	3 (5,9%)	2 (3,9%)	5 (4,9%)
TNF- α-Anta gonist-Einsatz ohne Versagen	0(0%)	1 (2,0%)	1 (1,0%)
kein TNF- α-Anta gonist-Ein satz	36 (70,6%)	38 (74,5%)	74 (72,5%)
Begleitende Einnahme von Kortikosteroiden bei			
Studienbeginn, n			
ja	5 (9,8%)	8 (15,7%)	13 (12,7%)
nein	46 (90,2%)	43 (84,3%)	89 (87,3%)

Abkürzungen: SD: Standardabweichung (Standard Deviation); BMI: Body-Mass-Index

- a: Großbritannien, Belgien, Deutschland und Niederlande
- b: Frankreich, Italien und Spanien
- c: Aktive Pouchitis bei Studieneinschluss trotz ≥2-wöchiger Antibiotika-Therapie oder Therapie mit anderen verschreibungspflichtigen Medikamenten und≥3 Pouchitis-Episoden im Jahr vor Studieneinschluss
- d: Aktive Pouchitis bei Studieneinschluss trotz ≥4-wöchiger Antibiotika-Therapie. Patienten, die sowohl die Kriterien für eine wiederkehrende als auch eine chronische Pouchitis erfüllen, werden der chronischen Pouchitis zugeordnet.

Insgesamt werden die Patienten- und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn als ausgeglichen eingestuft.

19 Patienten (37,3%) im Vedolizumab-Arm und 21 Patienten (41,2%) im Placebo-Arm haben die Studie abgebrochen. 6,9% der Patienten (3,9% im Vedolizumab-Arm vs. 9,8% im Placebo-Arm) brachen die Studie ab aufgrund eines Ereignisses vor Behandlung bzw. eines unerwünschten Ereignisses, 1,0% (2.0% vs. 0) aufgrund einer signifikanten Protokollverletzung, 1,0% der Patienten (0 vs. 2%) gingen im Rahmen der Nachbeobachtung verloren (lost to follow up), 16,7% (17,6% vs. 15,7%) aufgrund Widerrufs der Einwilligung, 12,7% (13,7% vs. 11,8%) aufgrund des Verlustes der Wirksamkeit und 1,0% (0 vs. 2,0%) wegen anderer Gründe. Der Großteil der Patienten (67,6%; 72,5% vs. 62,7%) hat an der Studie bis zu Woche 34 teilgenommen.

Primärer Endpunkt war eine klinische Remission zu Woche 14 gemäß mPDAI, definiert als eine Reduktion des mPDAI um ≥2 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu Studienbeginn auf <5 Punkte. Weitere erhobene Endpunkte beinhalten u.a. eine klinische Remission zu Woche 34 gemäß (m)PDAI, anhaltende Remission gemäß (m)PDAI, partielles Ansprechen gemäß mPDAI, kortikosteroidfreie Remission gemäß (m)PDAI, sowie die Verbesserung der Lebensqualität gemäß Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) und Cleveland Global Quality of Life (CGQL) und das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE). Die wesentlichen Ergebnisse sind im Folgenden kurz dargestellt:

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Dargestellt wird der primäre Endpunkt gemäß mPDAI. Vor dem Hintergrund der Beurteilung der Wirksamkeit durch die EMA wird im weiteren Verlauf auf die Ergebnisse gemäß PDAI eingegangen (6).

Tabelle 4-40: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie EARNEST

Endmint	Vedolizumab	Placebo	Vedolizumab vs.		
Endpunkt	(n=51)	(n=51)	Placebo		
Primärer Endpunkt: Klin	Primärer Endpunkt: Klinische Remission nach mPDAI ^a				
$(mPDAI < 5 und \ge 2 Punkt$	e Reduktion des mPDAI im V	Vergleich zum Ausgangswei	rt)		
			RR=3,20		
zu Woche 14	n=16	n=5	(95%-KI=1,27-8,08)		
Zu Woche 14	(31,4%)	(9,8%)	p=0,007 ^b		
			p=0,013°		
Klinische Remission nach	n PDAI ^a				
$(PDAI < 7 und \ge 3 Punkte B$	Reduktion des PDAI im Verg	leich zum Ausgangswert)			
			RR=3,60		
zu Woche 14	n=18	n=5	(95%-KI=1,45-8,96)		
Zu Woche 14	(35,3%)	(9,8%)	p=0,002 ^b		
			p=0,004°		
			RR=2,11		
zu Woche 34	n=19	n=9	(95%-KI=1,06-4,22)		
Zu Woche 34	(37,3%)	(17,6%)	p=0,027 ^b		
			p=0,045°		
			RR=4,00		
anhaltend	n=16	n=4	(95%-KI=1,44-11,14)		
zu Woche 14 und 34	(31,4%)	(7,8%)	p=0,003 ^b		
			p=0,005°		
Kortikosteroidfreie Remis					
•	PDAI, in Patienten, die zun	ı Zeitpunkt der Erhebung (V	Voche 14 bzw. 34) nicht mit		
Kortikosteroiden behande	ltwordenwaren)				
			RR=3,40		
zu Woche 14 ^d	n=17	n=5	(95%-KI=1,36-8,52)		
Zu modic 14	(33,3%)	(9,8%)	p=0,004 ^b		
			p=0,007°		
			RR=1,78		
zu Woche 34e	n=16	n=9	(95%-KI=0,87-3,65)		
Zu Woone 34	(31,4%)	(17,6%)	p=0,107 ^b		
			$p=0,167^{c}$		

Abkürzungen: RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

Die Studienergebnisse in Tabelle 4-40 bestätigen die Wirksamkeit von Vedolizumab. 88,9% (16/18) der Patienten im Vedolizmab-Arm konnten die zu Woche 14 erreichte Remission aufrechterhalten. Dies legt die nachhaltige Wirksamkeit von Vedolizumab bei Patienten dar, die eine Remission erreichen.

Der Vorteil bzgl. der Wirksamkeit ist auch bei Patienten zu beobachten, die zum Zeitpunkt der Erhebung (Woche 14 bzw. 34) nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden waren. Die Daten

a: Patienten mit fehlenden Daten zu einem Zeitpunkt werden als Nicht-Ansprecher betrachtet.

b: p-Wert berechnet nach Chi-Square-Test

c: Exakter p-Wert nach Fisher

d: Zu Woche 14 haben je 2 Patienten je Studienarm begleitend Kortikosteroide eingenommen.

e: Zu Woche 34 hat je 1 Patienten je Studienarm begleitend Kortikosteroide eingenommen.

zeigen, dass Vedolizumab auch unabhängig vom Einsatz von Kortikosteroiden wirksam ist und der Einsatz von Steroiden vermieden werden kann.

In Ergänzung zur Wirksamkeit zeigen sich auch bei der Auswertung unerwünschter Ereignisse (UE) positive Effekte einer Behandlung mit Vedolizumab.

Tabelle 4-41: Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie EARNEST

Endpunkt	Vedolizumab (n=51)	Placebo (n=51)	Vedolizumab vs. Placebo
Gesamtraten ^a			
Zeit bis jegliche UE	n=47 (92,2%) Median (Tage)=27,0 (95%=KI-16,0-35,0)	n=44 (86,3%) Median (Tage)=30,0 (95%=KI-15,0-54,0)	HR=1,20 (95%-KI=0,79-1,82) p=0,378 ^b
Zeit bis schwere UE	n=3 (5,9%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	n=5 (9,8%) Median(Tage)=NA (95%-KI=NA)	HR=0,61 (95%-KI=0,14-2,53) p=0,488 ^b
Zeit bis schwerwiegende UE (SUE)	n=3 (5,9%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	n=4 (7,8%) Median (Tage)= NA (95%-KI=NA)	HR=0,79 (95%-KI=0,18-3,51) p=0,752 ^b
Zeit bis UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	n=1 (2,0%) Median (Tage)=NA (95%-KI=NA)	n=5 (9,8%) Median(Tage)=NA (95%-KI=NA)	HR=0,20 (95%-KI=0,02-1,69) p=0,099 ^b

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis: HR: Hazard Ratio; NA: nicht abschätzbar

Anhand der in Tabelle 4-41 dargestellten Ergebnisse ist ersichtlich, dass das übergeordnete Verträglichkeitsprofil von Vedolizumab bezogen auf die allgemeine Häufigkeit und Schwere von UE vergleichbar zu dem von Placebo ist. Die gute Verträglichkeit spiegelt sich auch darin wider, dass weniger Patienten im Vedolizumab-Arm die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen als in der Placebo-Gruppe.

Das gute Verträglichkeitsprofil deckt sich mit den Erfahrungen beim Einsatz in der bereits seit 2014 zugelassenen Therapie der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn. Diese Beobachtung lässt sich auf den Darm-spezifischen Wirkmechanismus von Vedolizumab zurückzuführen, der die Hemmung der MadCAM- $1/\alpha4\beta7$ -Integrin-Interaktion zwischen Darmendothel- und T-Zellen adressiert (siehe Modul 2).

In der Gesamtschau hat sich Vedolizumab in der EARNEST-Studie als langanhaltend wirksam und gut verträglich erwiesen. Vedolizumab ist die einzige zugelassene und somit nachgewiesen wirksame und sichere Therapieoption bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis

a: UE, die unter Behandlung aufgetreten sind, d.h. nach der ersten Dosis der Studienmedikation (an oder nach Tag 1 der Studie) und bis zur letzten Dosis der Studienmedikation plus der entsprechenden Nachbeobachtung (18 Wochen = 126 Tage ab dem Datum der letzten Dosis)

b: p-Wert berechnet nach LogRank-Test

schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die nur unzureichend oder gar nicht auf eine Antibiotikabehandlung anspricht. Die Behandlung mit Vedolizumab trägt somit wesentlich zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in dieser hoch morbiden Patientenpopulation bei.

Evidenzlage zur Ableitung eines Zusatznutzen

Ein Zusatznutzen lässt sich nicht im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V abbilden. Die Zulassungsstudie EARNEST vergleicht nicht gegen die vom G-BA vorgegebene zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl folgender Komparatoren: orales oder topisches Budesonid, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab und Tacrolimus. Zudem konnte keine RCT mit diesen Arzneimitteln identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

Zusatznutzen

Aufgrund fehlender Studien, die für einen direkten oder indirekten Vergleich von Vedolizumab gegenüber der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, geeignet sind, ist für Vedolizumab ein **Zusatznutzen** in der vorliegenden Indikation **nicht belegbar**.

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 4-42: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.	Zusatznutzen nicht belegt

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.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt ("individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt ("Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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.

-

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, Studienregistereinträge), 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). Finale Niederschrift, Beratung. 2021.
- 2. Takeda Development Center Americas I. Studienprotokoll v5.0: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Entyvio (Vedolizumab IV) in the Treatment of Chronic Pouchitis (EARNEST). Vedolizumab IV 300 mg in the Treatment of Chronic Pouchitis. 2020.
- 3. Takeda Pharma A/S. Fachinformation ENTYVIO 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2022.
- 4. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung AM-NutzenV). 2019.
- 5. Gemeinsamer Bundesauaschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 09.12.2021. 2021.
- 6. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. 2021.
- 7. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa Living Guideline. AWMF online. 2021;AWMF-Registriernummer: 021-009.
- 8. Lepistö A, Luukkonen P, Jarvinen HJ. Cumulative failure rate of ileal pouch-anal anastomosis and quality of life after failure. Dis Colon Rectum. 2002;45(10):1289-94.
- 9. Byrne CM, Tan KK, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Patient and clinician preferences for surgical and medical treatment options in ulcerative colitis. Colorectal Dis. 2014;16(4):285-92.
- 10. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. 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. J Crohns Colitis. 2017;11(6):649-70.
- 11. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clin Proc. 1994;69(5):409-15.

- 12. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. Gastroenterology. 2001;121(2):261-7.
- 13. Shen B, Lashner BA. Diagnosis and treatment of pouchitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2008;4(5):355-61.
- 14. Chandan S, Mohan BP, Kumar A, Khan SR, Chandan OC, Kassab LL, et al. Safety and Efficacy of Biological Therapy in Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: A Systematic Review With Meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2021;55(6):481-91.
- 15. Shen B, Kochhar GS, Kariv R, Liu X, Navaneethan U, Rubin DT, et al. Diagnosis and classification of ileal pouch disorders: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(10):826-49.
- 16. Shen B, Kochhar GS, Rubin DT, Kane SV, Navaneethan U, Bernstein CN, et al. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(1):69-95.
- 17. Takeda Development (Center Americas ICE, Ltd.). Clinical Study Report Study Vedolizumab-4004. Stand: 01.06.2021. 2021.
- 18. Shen B, Achkar JP, Connor JT, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, et al. Modified pouchitis disease activity index: a simplified approach to the diagnosis of pouchitis. Dis Colon Rectum. 2003;46(6):748-53.
- 19. Barnes EL, Herfarth HH, Kappelman MD, Zhang X, Lightner A, Long MD, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Pouchitis and Pouch-Related Complications in Patients With Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(8):1583-91 e4.
- 20. Verstockt B, Claeys C, De Hertogh G, Van Assche G, Wolthuis A, D'Hoore A, et al. Outcome of biological therapies in chronic antibiotic-refractory pouchitis: A retrospective single-centre experience. United European Gastroenterol J. 2019;7(9):1215-25.
- 21. Sedano R, Nguyen TM, Almradi A, Rieder F, Parker CE, Shackelton LM, et al. Disease Activity Indices for Pouchitis: A Systematic Review. Inflammatory bowel diseases. 2021.
- 22. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. 2018.
- 23. Grennan D, Wang S. Steroid Side Effects. JAMA. 2019;322(3):282-.
- 24. Parisian KR, Lopez R, Shen B. Chronic pouch inflammation and risk for new-onset extraintestinal cancers in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Inflammatory bowel diseases. 2013;19(4):806-11.

- 25. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouchanal anastomoses complications and function in 1005 patients. Ann Surg. 1995;222(2):120-7.
- 26. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. Arch Surg. 1996;131(5):497-500; discussion 1-2.
- 27. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ, Jr., Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC. Long-term results of the ileoanal pouch procedure. Arch Surg. 1993;128(5):500-3; discussion 3-4.
- 28. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. Br J Surg. 1998;85(6):800-3.
- 29. Sagar PM, Pemberton JH. Ileo-anal pouch function and dysfunction. Dig Dis. 1997;15(3):172-88.
- 30. Irvine EJ. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28(4):S23-7.
- 31. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1989;96(3):804-10.
- 32. Guyatt GH, Deyo RA, Charlson M, Levine MN, Mitchell A. Responsiveness and validity in health status measurement: a clarification. J Clin Epidemiol. 1989;42(5):403-8.
- 33. Yarlas A, Maher S, Bayliss M, Lovley A, Cappelleri JC, Bushmakin AG, et al. The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire in Randomized Controlled Trials of Treatment for Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. J Patient Cent Res Rev. 2020;7(2):189-205.
- 34. Fazio VW, O'Riordain MG, Lavery IC, Church JM, Lau P, Strong SA, et al. Long-term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy. Ann Surg. 1999;230(4):575-84; discussion 84-6.
- 35. Takeda. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab in the Treatment of Chronic Pouchitis. Nct02790138. 2016 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02790138.
- 36. Takeda Development Centre Europe L. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Entyvio (Vedolizumab IV) in the Treatment of Chronic Pouchitis. 2015-003472-782016. 2016 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=2015-003472-78.

- 37. Takeda. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Entyvio (Vedolizumab IV) in the Treatment of Chronic Pouchitis (EARNEST). 2016 [Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02790138.
- 38. Gorrepati VS, Yadav S, Stuart A, Koltun W, Messaris E, Williams ED, et al. Anxiety, depression, and inflammation after restorative proctocolectomy. Int J Colorectal Dis. 2018;33(11):1601-6.

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):

Date	nbankname	EMBASE	
Such	noberfläche Ovid		
Datu	m der Suche	07.11.2016	
Zeits	egment	1974 to 2016 November 04	
Suchi	filter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe Ergebnis		Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/ 552986		552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ 195234		195234
3	(diabet*orniddmort2dm).ab,ti. 714228		714228
4	or/1-3 847068		847068
5	linagliptin*.mp. 1562		1562
6	(random* or double-blind*).tw.		1193849
7	placebo*.mp. 388057		388057
8	or/6-7 1382838		1382838
9	and/4,5,8 633		

-

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der	19.01.2022	
Suche		
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identi	
	trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maxim	nizing version
	(2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Pouchitis"[Mesh]	916
#2	Pouchitis[tiab] OR (Pouch[tiab] AND Ileitis[tiab])	1626
#3	#1 OR #2	1775
#4	"vedolizumab"[Supplementary Concept]	745
#5	vedolizumab[tiab] OR Entyvio[tiab] OR	1289
	MLN0002[tiab] OR MLN02[tiab] OR "MLN-	
	0002"[tiab] OR "MLN-02"[tiab]	
#6	#4 OR #5	1412
#7	(randomized controlled trial[pt] OR controlled	1318314
	clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR	
	placebo[tiab] OR clinical trials as	
	topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti])	
	NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	
#9	#3 AND #6 AND #7	0

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	19.01.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Pouchitis] explode all trees	42
#2	Pouchitis:ti,ab,kw or (Pouch:ti,ab,kw and Ileitis:ti,ab,kw)	144
#3	#1 or #2	144
#4	vedolizumab:ti,ab,kw OR Entyvio:ti,ab,kw OR MLN0002:ti,ab,kw OR MLN02:ti,ab,kw OR "MLN-0002":ti,ab,kw OR "MLN-02":ti,ab,kw	466
#5	#1 and #4	1

All results	1
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	1
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	19.01.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al., 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'ileitis'/exp	6707
#2	pouchitis:ti,ab,kw OR (pouch:ti,ab,kw AND ileitis:ti,ab,kw)	2702
#3	#1 OR #2	7191
#4	'vedolizumab'/exp	5578
#5	vedolizumab:ti,ab,kw OR entyvio:ti,ab,kw OR mln0002:ti,ab,kw OR mln02:ti,ab,kw OR 'mln-0002':ti,ab,kw OR 'mln-02':ti,ab,kw	3747
#6	#4 OR #5	5717
#7	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	2016560
#8	#3 AND #6 AND #7	29

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	19.01.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identification randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precomaximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Pouchitis"[Mesh]	916
#2	Pouchitis[tiab] OR (Pouch[tiab] AND Ileitis[tiab])	1628
#3	#1 OR #2	1777
#4	"Adalimumab" [Mesh] OR "adalimumab biosimilar HS016" [Supplementary Concept]	6206
#5	Adalimumab[tiab] OR D2E7[tiab] OR HS016[tiab] OR Humira[tiab] OR Mabura[tiab] OR Exemptia[tiab] OR Amjevita[tiab] OR Cyltezot[tiab]	8201
#6	"Budesonide"[Mesh]	4824
#7	Budesonide[tiab] OR Pulmicort[tiab] OR Rhinocort[tiab] OR Horacort[tiab] OR Entocort[tiab]	5833
#8	"Infliximab" [Mesh] OR "SB2 infliximab" [Supplementary Concept]	11256
#9	Infliximab[tiab] OR ((Antibody[tiab] OR MAb[tiab]) AND cA2[tiab]) OR Renflexis[tiab] OR Inflectra[tiab] OR Remicade[tiab] OR Remsima[tiab]	19349
#10	"Tacrolimus"[Mesh]	16932
#11	Tacrolimus[tiab] OR fujimycin[tiab] OR Prograf[tiab] OR Prograft[tiab] OR Protopic[tiab] OR Advagraf[tiab] OR "FR-900506"[tiab] OR "FR 900506"[tiab] OR FR900506[tiab] OR "FK- 506"[tiab] OR "FK 506"[tiab] OR FK506[tiab]	24313
#12	"Ustekinumab"[Mesh]	1406
#13	Ustekinumab[tiab] OR "CNTO 1275"[tiab] OR "CNTO-1275"[tiab] OR Stelara[tiab]	2352
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	62071
#15	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1318520
#16	#3 AND #14 AND #15	21

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	19.01.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Pouchitis] explode all trees	42
#2	Pouchitis:ti,ab,kw or (Pouch:ti,ab,kw and Ileitis:ti,ab,kw)	144
#3	#1 or #2	144
#4	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	820
#5	Adalimumab:ti,ab,kw or D2E7:ti,ab,kw or HS016:ti,ab,kw or Humira:ti,ab,kw or Mabura:ti,ab,kw or Exemptia:ti,ab,kw or Amjevita:ti,ab,kw or Cyltezot:ti,ab,kw	3550
#6	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	1898
#7	Budesonide:ti,ab,kw or Pulmicort:ti,ab,kw or Rhinocort:ti,ab,kw or Horacort:ti,ab,kw or Entocort:ti,ab,kw	5057
#8	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	776
#9	Infliximab:ti,ab,kw or ((Antibody:ti,ab or MAb:ti,ab) and cA2:ti,ab) or Renflexis:ti,ab,kw or Inflectra:ti,ab,kw or Remicade:ti,ab,kw or Remsima:ti,ab,kw	2530
#10	MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees	2083
#11	Tacrolimus:ti,ab,kw or fujimycin:ti,ab,kw or Prograf:ti,ab,kw or Prograft:ti,ab,kw or Protopic:ti,ab,kw or Advagraf:ti,ab,kw or 'FR- 900506':ti,ab,kw or 'FR 900506':ti,ab,kw or FR900506:ti,ab,kw or 'FK-506':ti,ab,kw or 'FK 506':ti,ab,kw or FK506:ti,ab,kw	5470
#12	MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees	227
#13	Ustekinumab:ti,ab,kw or "CNTO 1275":ti,ab,kw or "CNTO-1275":ti,ab,kw or Stelara:ti,ab,kw	989
#14	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	16690
#15	#3 and #14	22
	All results	22
	Cochrane Reviews	2
	Cochrane Protocols	0
	T : 1	20

All results	22
Cochrane Reviews	2
Cochrane Protocols	0
Trials	20
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	19.01.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al., 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'ileitis'/exp	6708
#2	pouchitis:ti,ab,kw OR (pouch:ti,ab,kw AND ileitis:ti,ab,kw)	2702
#3	#1 OR #2	7192
#4	'adalimumab'/exp	38919
#5	Adalimumab:ti,ab,kw OR D2E7:ti,ab,kw OR HS016:ti,ab,kw OR Humira:ti,ab,kw OR Mabura:ti,ab,kw OR Exemptia:ti,ab,kw OR Amjevita:ti,ab,kw OR Cyltezot:ti,ab,kw	21496
#6	'budesonide'/exp	22741
#7	Budesonide:ti,ab,kw OR Pulmicort:ti,ab,kw OR Rhinocort:ti,ab,kw OR Horacort:ti,ab,kw OR Entocort:ti,ab,kw	9797
#8	'infliximab'/exp	56157
#9	Infliximab:ti,ab,kw OR ((Antibody:ti,ab OR MAb:ti,ab) AND cA2:ti,ab) OR Renflexis:ti,ab,kw OR Inflectra:ti,ab,kw OR Remicade:ti,ab,kw OR Remsima:ti,ab,kw	30515
#10	'tacrolimus'/exp	89134
#11	Tacrolimus:ti,ab,kw OR fujimycin:ti,ab,kw OR Prograf:ti,ab,kw OR Prograft:ti,ab,kw OR Protopic:ti,ab,kw OR Advagraf:ti,ab,kw OR 'FR- 900506':ti,ab,kw OR 'FR 900506':ti,ab,kw OR FR900506:ti,ab,kw OR 'FK-506':ti,ab,kw OR 'FK 506':ti,ab,kw OR FK506:ti,ab,kw	44592
#12	'ustekinumab'/exp	9483
#13	Ustekinumab:ti,ab,kw OR "CNTO 1275":ti,ab,kw OR "CNTO-1275":ti,ab,kw OR Stelara:ti,ab,kw	5426
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	187124
#15	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	2016532
#16	#3 AND #14 AND #15	175

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	lina gliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.01.2022
Suchstrategie	Intervention: vedolizumab OR Entyvio OR MLN0002 OR MLN02 OR "MLN-0002" OR "MLN-02" Condition: Pouchitis OR (Pouch AND Ileitis) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	1

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.01.2022
Suchstrategie	(Pouchitis OR (Pouch AND Ileitis)) AND (vedolizumab OR Entyvio OR MLN0002 OR MLN02 OR "MLN-0002" OR "MLN-02")
Treffer	1

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	19.01.2022
Suchstrategie	(Pouchitis OR (Pouch AND Ileitis)) AND (vedolizumab OR Entyvio OR MLN0002 OR MLN02 OR "MLN-0002" OR "MLN-02")
Treffer	8 Einträge für 2 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	19.01.2022
Suchstrategie	Intervention: Adalimumab OR Budesonide OR Infliximab OR Tacrolimus OR Ustekinumab Condition: Pouchitis OR (Pouch AND Ileitis) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	2

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.01.2022
Suchstrategie	(Pouchitis OR (Pouch AND Ileitis)) AND (Adalimumab OR Budesonide OR Infliximab OR Tacrolimus OR Ustekinumab)
Treffer	1

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	19.01.2022
Suchstrategie	(Pouchitis OR (Pouch AND Ileitis)) AND (Adalimumab OR Budesonide OR Infliximab OR Tacrolimus OR Ustekinumab)
Treffer	7 Einträge für 6 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Travis, S., Silverberg, M., Danese, S., Gionchetti, P., Löwenberg, M., Lindner, D., Escher, A., Jones, S. & Shen, B. 2021. Efficacy and safety of intravenous vedolizumab for treatment of chronic pouchitis: Results of the phase 4 earnest trial. <i>United European Gastroenterology Journal</i> , 9, 531-2.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet.

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 Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund		
ct.go	ct.gov			
1	Takeda, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab in the Treatment of Chronic Pouchitis, 2016, NCT02790138	Vergleichstherapie entspricht nicht zVT.		
EUC'	ΓR			
1	Takeda, Development Centre Europe, L. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Entyvio (Vedolizumab IV) in the Treatment of Chronic Pouchitis, 2016, 2015-003472-78	Vergleichstherapie entspricht nicht zVT.		
ICTRP				
1	Amsterdam, A.M.C. Observationele studie naar de rol van $\alpha 4\beta 7$ en andere afweercellen in pouchitis, 2017, NTR6478	nicht deutsch/englisch		
2	Takeda, Phase 4 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab in the Treatment of Chronic Pouchitis, 2016, NCT02790138	Vergleichstherapie entspricht nicht zVT.		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
ct.gov		

1	Hospital, O.U., et al., Adalimumab in the Treatment of Chronic Pouchitis, 2012, NCT01670240	E6
2	Leuven, U.Z., et al., Stelara fOr ChRonic AntibioTic rEfractory pouchitiS, 2020, NCT04089345	E5
EUC	ΓR	
1	Odense University, H., Adalimumab (Humira) in the treatment of chronic pouchitis, 2011, 2011-004268-31	E6
ICTR	P	
1	Department of lower gastroenterological surgery, H.c.o.M., Safety and efficacy of topical tacrolimus therapy for refractory pouchitis, 2011, JPRN-UMIN00006658	E5
2	Hospital, O.U., Adalimumab (Humira) in the treatment of chronic pouchiti, 2011, EUCTR2011-004268-31-DK	E6
3	Inflammatory bowel disease center, H.c.o.m., Efficacy of infliximab therapy for refractory pouchitis, 2014, JPRN-UMIN000013370	E5
4	Leuven, U.Z., Stelara fOr ChRonic AntibioTic rEfractory pouchitiS, 2019, NCT04089345	E5
5	Medicine, H.C.o., Efficacy of infliximab for refractory pouchitis with complexed anal fistula, 2014, JPRN-UMIN000014275	E5
6	Medicine, H.C.o., Efficacy and safety of local budesonide for pouchitis, 2018, JPRN-UMIN000031016	E5

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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-43 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 4-43 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-43 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienzie	el	
2 b	Genaue Ziele, Fra gestellung und Hypothesen	
Methoden	1	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen	
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patienten gruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) die jenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) die jenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?					
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen					
12	Statistische Methoden					
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien					
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen					
Resultate						
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)					
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die					
	a) randomisiert wurden,					
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,					
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden					
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen					
14	Aufnahme / Rekrutierung					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung					
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde					
a: nach C	a: nach CONSORT 2010.					

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter "Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und ieweils mit Kürzeln (z. B. A. B. C ...) versehen werden. Ouellenspezifische 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.

Nicht zutreffend.

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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung: für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment") □ ia □ unklar □ nein

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

] ja	\square unklar	□ nein
-	Angab	en zum Kriteriun	n; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
- Verbl	indung v	on Patienten un	nd behandelnden Personen
Patie	nt:		
] ja	□ unklar	□ nein
Anş	gabenzui	m Kriterium; <u>obl</u> i	igate Begründung für die Einstufung:
1.1.	. 1 . 1 . 1 . 1		
_	_		ndelnde Personen:
<u> </u>	•	unklar	nein
All	gabenzui	iii Kriteriuiii, <u>ool</u>	igate Begründung für die Einstufung:
] ja	□ unklar	erstattung aller relevanten Endpunkte nein dis unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
An] ja ngaben zu	unklar um Kriterium; fal	□ nein
An	ja ngaben zu e sonstige	unklar um Kriterium; fal en (endpunktübe	□ nein Ils unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
An	ja ngaben zu e sonstige	unklar um Kriterium; fal en (endpunktübe	nein lls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
An Keine An An an An mstufun	ja gaben zu sonstige ja gaben zu	unklar um Kriterium; fal en (endpunktübe nein m Kriterium; fal	□ nein lls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können lls nein, obligate Begründung für die Einstufung: zials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für
An Keine An An an An mstufun	ja gaben zu sonstige ja gaben zu gaben zu	unklar um Kriterium; fal en (endpunktübe nein m Kriterium; fal	□ nein lls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können lls nein, obligate Begründung für die Einstufung: zials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für

nkt:	
Verblindu	ng der Endpunkterheber
□ ja	□ unklar □ nein
Angaber	n zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Adäquate	Umsetzung des ITT-Prinzips
□ ja	□ unklar □ nein
Angabe	en zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung
□ ja	nabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar nein en zum Kriterium: falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung
□ ja	
□ ja Angabe	□ unklar □ nein
☐ ja Angabe Keine sons	unklar nein en zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung
☐ ja Angabe Keine sons	unklar nein en zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung etigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
☐ ja Angabe Keine sons	unklar nein en zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung tigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können nein
☐ ja Angabe Keine sons ☐ ja Angabe instufung de	unklar nein en zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung tigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können nein
☐ ja Angabe Keine sons ☐ ja Angabe instufung de	unklar nein en zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung etigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können nein en zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung: s Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eing eschätzt 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, <u>oder</u> 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. <u>für randomisierte Studien:</u>			
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 a däquat.			
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
<u>für nicht randomisierte Studien:</u>			
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 An zeichen 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
J.	Patient:
	rauem:
	in Dia Datiantan wayan wayhlindat
	☐ ja: Die Patienten waren verblindet.
	 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; <u>obligate</u> 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:
 - erkennbarnicht 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patienten gruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	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, <u>obligate</u> 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:
rar Die Bev die	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für adomisierte Studien durchzuführen): Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen wertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.
	niedrig : Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch se endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patienten gruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- 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 sinn voll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der a däquate Um gang 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
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.