

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.04.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	31
4.2.5.3 Meta-Analysen	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	57
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	88
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	88
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	91
4.3.1.3.1.2 Morbidität/Symptomatik – RCT	93
4.3.1.3.1.2.1 <i>Klinische Remission – RCT</i>	93

4.3.1.3.1.2.1.1	<i>CDAI klinische Remission – RCT</i>	93
4.3.1.3.1.2.1.2	<i>Steroidfreie klinische Remission – RCT</i>	97
4.3.1.3.1.2.2	<i>Klinisches Ansprechen/Symptomatik</i>	101
4.3.1.3.1.2.2.1	<i>ACDAI 100 – RCT</i>	101
4.3.1.3.1.2.3	<i>Mukosaheilung – RCT</i>	104
4.3.1.3.1.2.3.1	<i>Endoskopisches Ansprechen – RCT</i>	104
4.3.1.3.1.2.3.2	<i>Endoskopische Remission – RCT</i>	107
4.3.1.3.1.3	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT</i>	110
4.3.1.3.1.3.1	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) – RCT</i> ..	110
4.3.1.3.1.4	<i>Verträglichkeit – RCT</i>	113
4.3.1.3.2	<i>Subgruppenanalysen – RCT</i>	134
4.3.1.4	<i>Liste der eingeschlossenen Studien – RCT</i>	136
4.3.2	<i>Weitere Unterlagen</i>	137
4.3.2.1	<i>Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien</i>	137
4.3.2.1.1	<i>Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche</i>	137
4.3.2.1.2	<i>Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche</i>	137
4.3.2.1.3	<i>Ergebnisse aus indirekten Vergleichen</i>	138
4.3.2.1.3.1	<i><Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT</i>	138
4.3.2.1.3.2	<i>Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT</i>	140
4.3.2.1.4	<i>Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT</i> ...	140
4.3.2.2	<i>Nicht randomisierte vergleichende Studien</i>	141
4.3.2.2.1	<i>Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien</i>	141
4.3.2.2.2	<i>Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien</i>	141
4.3.2.2.3	<i>Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien</i>	142
4.3.2.2.3.1	<i><Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien</i>	142
4.3.2.2.3.2	<i>Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien</i>	143
4.3.2.2.4	<i>Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien</i>	144
4.3.2.3	<i>Weitere Untersuchungen</i>	144
4.3.2.3.1	<i>Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen</i>	144
4.3.2.3.2	<i>Charakteristika der weiteren Untersuchungen</i>	145
4.3.2.3.3	<i>Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen</i>	145
4.3.2.3.3.1	<i><Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen</i>	145
4.3.2.3.3.2	<i>Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen</i>	146
4.3.2.3.4	<i>Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen</i>	146
4.4	<i>Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens</i>	147
4.4.1	<i>Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise</i>	147
4.4.2	<i>Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß</i>	149
4.4.3	<i>Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht</i>	156
4.5	<i>Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte</i>	157
4.5.1	<i>Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche</i>	157

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	157
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	157
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	158
4.6	Referenzliste.....	159
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		165
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		170
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		172
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		173
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		177
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		244

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	23
Tabelle 4-3: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzen von Upadacitinib	34
Tabelle 4-4: Einzelvariablen zur Bestimmung des CDAI	37
Tabelle 4-5: Einzelvariablen zur Bestimmung des SES-CD	41
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Erhaltungsstudie RCT U-ENDURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Erhaltungsstudie RCT U-ENDURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-17: Behandlungsdauer (Tagen) in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie RCT U-ENDURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-18: Patientenstatus in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie RCT U-ENDURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtmortalität	91
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-23: Operationalisierung von CDAI klinische Remission.....	93
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDAI klinische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-25: Ergebnisse für CDAI klinische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-26: Operationalisierung von steroidfreier klinischer Remission	97
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für steroidfreie klinische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-28: Ergebnisse für steroidfreie klinische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Δ CDAI 100	101
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Δ CDAI 100 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Δ CDAI 100 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-32: Operationalisierung von endoskopischem Ansprechen.....	104
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für endoskopisches Ansprechen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-34: Ergebnisse für endoskopisches Ansprechen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-35: Operationalisierung von endoskopischer Remission.....	107
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für endoskopische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-37: Ergebnisse für endoskopische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-38: Operationalisierung von IBDQ	110
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IBDQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-40: Ergebnisse für IBDQ-Gesamtscore mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	111
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Verträglichkeit	113
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie U-ENDURE.....	116
Tabelle 4-44: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie U-ENDURE.....	117
Tabelle 4-45: Ergebnisse für UE \geq 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie U-ENDURE	127
Tabelle 4-46: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) jeglichen Schweregrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie U-ENDURE.....	130
Tabelle 4-47 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	135
Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	136
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	138
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	138
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	139
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	139
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	139
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	142
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	142
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	142
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	143
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	145
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-60: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	151
Tabelle 4-61: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	157
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie U-EXCEED (M14-431)..	178
Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie U-EXCEL (M14-433)	200
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie U-ENDURE (M14-430) .	222

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>..... 245

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 3: Flussdiagramm für die Studie U-EXCEED (M14-431; RCT).....	199
Abbildung 4: Flussdiagramm für die Studie U-EXCEL (M14-433; RCT).....	222
Abbildung 5: Flussdiagramm für die Studie U-ENDURE (M14-430; RCT)	243

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MP	6-Mercaptopurin
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AO	As Observed
AP	Abdominale Schmerzen (Abdominal Pain)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
CAC	COVID-19-Associated Coagulopathy
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CGHAS	Colonic Global Histologic Disease Activity Score
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPK	Kreatin-Phosphokinase (Creatine Phosphokinase)
CSS	Crohn's Symptom Severity
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EIM	Extraintestinale Manifestation(en)
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 dimensions 5 levels
EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FC	Fäkales Calprotectin
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinaltrakt
HBc Ab	Hepatitis B Core Antibody
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hs-CRP	Hoch sensitives C-reaktives Protein
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGHAS	Ileal Global Histologic Disease Activity Score
IOIBD	International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktives Response Technologie System
ITT	Intention-to-Treat
JAK	Januskinase
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS MW	Least-Squares-Mittelwert
Max	Maximum
MC	Morbus Crohn
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MI	Multiple Imputation
Min	Minimum
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl von Patienten mit Ereignis/Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie
NMSC	Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer)
NRI	Non-Responder-Imputation
NRI-C	Non-Responder-Imputation-COVID-19
NRI-NC	Non-Responder-Imputation ohne COVID-19
NSAID	Nicht steroidales Antirheumatikum (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug)
NUDT-15	Nudix Hydrolase-15
PD	Vorzeitiger Abbruch (Premature Discontinuation)
PMM	Pattern-Mixture-Modell
p.o.	Peroral
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QD	Einmal täglich
RBC	Erythrozyt (Red blood cell)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RTB-MI	Return-to-baseline Multiple Imputation
SA	Safety Analysis
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn`s Disease

Abkürzung	Bedeutung
SF	Stuhlfrequenz
SF-36	Short Form – 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
WBC	Weiße Blutkörperchen (White Blood Cells)
WHO	World Health Organization
WPAI-CD	Work Productivity and Activity Impairment – Crohn's Disease
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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT).

Im beschriebenen Anwendungsgebiet wurden vom G-BA wie folgt zwei Populationen mit entsprechenden ZVT festgelegt:

- Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
 - Ein Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
- Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
 - Ein TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Datenquellen

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

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (<https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>) und im European Union

Clinical Trials Registry (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>), im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-1.

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

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Behandlung mit Upadacitinib gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	<u>Population A:</u> TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) <u>Population B:</u> TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab oder	E3	Andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der Fachinformation	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung ^a

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

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)				
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung ^b
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister ^c . Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen ^d	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

a: Es handelt sich hierbei um die G-BA-Beratung im Rahmen des Beratungsgesprächs zum Wirkstoff Risankizumab in der Indikation MC. Aufgrund derselben Indikation wird von der Übertragbarkeit der Inhalte ausgegangen.

b: Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zum Wirkstoff Risankizumab in der Indikation MC als geeignete Studiendauer bestätigt. Aufgrund derselben Indikation wird von einer Übertragbarkeit der Inhalte ausgegangen.

c: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.

d: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.					
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MC: Morbus Crohn; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TNF: Tumornekrosefaktor; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib wurden zwei Fragestellungen formuliert:

Population A

Fragestellung 1 (bionave Patienten): Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Population B

Fragestellung 2 (bioerfahrene Patienten): Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Es liegen drei zulassungsrelevante, placebokontrollierte Phase-III-Studien vor. Da diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit einer ZVT jedoch nicht den G-BA-Anforderungen entsprechen und daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird im Dossier auf die Darstellung der vom G-BA bestimmten Populationen A und B verzichtet. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib wird für die Gesamtpopulation anhand der Induktionsstudien U-EXCEED (M14-431) und U-EXCEL (M14-433), sowie der Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) berichtet.

Die vorliegenden Studien U-EXCEED, U-EXCEL sowie U-ENDURE sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung [VerFO] des G-BA). Die Studienpopulation entspricht der Gesamtpopulation aus bionaven und bioerfahrenen Patienten (Population A und B, keine Trennung in Fragestellung 1 und 2).

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Klinische Remission

MC ist eine progressive chronische Erkrankung, bei der Schädigungen des Darms wirksam aufgehalten werden müssen. Ein Großteil der Patienten hatte zu Beginn der Studien eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik. Die Ergebnisse zur klinischen Remission, erhoben anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ($CDAI < 150$), zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des klinischen Krankheitsbildes bereits nach 4 Wochen. Dieser Effekt zeigte sich auch in den Induktionsstudien zu Woche 12 und in der Erhaltungsstudie zu Woche 52. Die Remission war langanhaltend und stellte eine Abschwächung schwerwiegender Symptome (bzw. Folgekomplikationen) dar. Im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten erreichten unter der Behandlung mit Upadacitinib signifikant mehr Patienten, die zu Woche 0 der Erhaltungsstudie (Woche 12 der Induktionsstudien oder Woche 24 der erweiterten Induktionsphase) eine klinische Remission nach CDAI hatten, eine klinische Remission nach CDAI in Woche 52.

Eine Behandlung mit Upadacitinib bewirkt eine schnelle und langanhaltende Symptomkontrolle bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC.

Steroidfreie klinische Remission

Die Ergebnisse zur steroidfreien klinischen Remission zu Woche 12 und Woche 52 zeigten deutlich, dass durch eine Upadacitinib-Behandlung eine schnelle und zugleich anhaltende Krankheitskontrolle, auch ohne den Einsatz von Kortikosteroiden, erreicht wurde. Dies stellt eine patientenrelevante Verbesserung dar, da dadurch die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von gravierenden Nebenwirkungen, ausgelöst durch eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden, verringert werden kann.

Klinisches Ansprechen/Symptomatik

Die Mehrzahl der Patienten hatte zu Beginn der Studien eine hohe Krankheitsaktivität einhergehend mit einer schweren Symptomatik und einer langjährigen Krankheitsgeschichte (jeweils die Mittelwerte [MW] der Upadacitinib- bzw. Placeboarme: U-EXCEED 12,1 Jahre bzw. 10,9 Jahre, U-EXCEL 9,3 Jahre bzw. 8,1 Jahre, U-ENDURE 10,6 Jahre [15 mg Upadacitinib], 9,3 Jahre [30 mg Upadacitinib] bzw. 10,3 Jahre). Die Studienergebnisse zeigten, dass diese schwer zu therapiierenden Patienten rasch (bereits zu Woche 2) auf eine Upadacitinib-Behandlung ansprechen. Die schnelle Linderung der Symptome stellt für die Patienten eine bedeutende Verbesserung des Krankheitsverlaufs dar. Dies zeigt deutlich den therapierelevanten Nutzen einer Upadacitinib-Behandlung.

Mukosaheilung

Die Mukosaheilung (auch endoskopische Heilung) begünstigt die Prognose der MC-Erkrankung, indem sie die Rückfallraten, die Hospitalisierungsraten und die Notwendigkeit von Operationen verringert und mit einer verminderten Schubhäufigkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einhergeht. Zur Beurteilung der Mukosaheilung werden der koprimäre Endpunkt der Zulassungsstudien, das endoskopische Ansprechen, und die endoskopische

Remission herangezogen. Bereits nach 12 Wochen innerhalb der Induktionsstudien erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten, die mit Upadacitinib behandelt wurden, diese endoskopischen Endpunkte im Vergleich zu placebobehandelten Patienten. Auch nach 52 Wochen erreichten in der Erhaltungsstudie mehr Patienten unter einer Upadacitinib-Behandlung eine Mukosaheilung als unter einer Placebo-Behandlung. Diese Ergebnisse zeigen, dass unter Upadacitinib-Therapie eine Mukosaheilung erreicht werden kann, wodurch weitere Schädigungen des Darms verhindert werden können. Dies stellt für die Patienten eine Verbesserung im Krankheitsverlauf dar und hebt den therapierelevanten Nutzen einer Upadacitinib-Behandlung deutlich hervor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da es bisher keine Heilung für MC gibt, sind Patienten oftmals ein Leben lang den krankheitsbedingten Belastungen ausgesetzt, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirken können. Die Mehrzahl der Patienten hatte zu Beginn der Studien eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik und einer jahrelangen Krankheitsgeschichte. Sowohl in den Induktionsstudien als auch in der Erhaltungsstudie zeigte sich in der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) bei der Behandlung des MC ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo. Durch eine Upadacitinib-Behandlung wird eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht, was den therapeutischen Nutzen einer Therapie mit Upadacitinib unterstreicht.

Verträglichkeit

In allen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede über die Induktionsstudien und Erhaltungsstudie hinweg, sowie zwischen den einzelnen Behandlungsarmen der jeweiligen Studien. Insgesamt sind keine Todesfälle aufgetreten. In den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) von speziellem Interesse (UESI) sowie bei Betrachtung der einzelnen UESI zeigten sich geringfügige Unterschiede in den einzelnen Behandlungsarmen aller Studien. Zusammenfassend zeigte sich ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil von Upadacitinib.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Upadacitinib ist ein neuer selektiver und reversibler Januskinase (JAK)-Inhibitor, dessen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil in der Indikation MC in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht wurde. In den pivotalen Phase-III-Induktionsstudien U-EXCEL (M14-433) und U-EXCEED (M14-431) und der ebenfalls zulassungsbegründenden Phase-III-Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) wurde jeweils im Vergleich zu Placebo eine signifikant bessere Wirksamkeit von Upadacitinib verzeichnet. Die Studienergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Upadacitinib zu einem schnellen klinischen Ansprechen (bereits ab Woche 2) führt, was einen raschen Wirkeintritt und somit die schnelle Linderung belastender Symptome widerspiegelt. Weiterhin ist eine Behandlung mit Upadacitinib auch zur

Langzeitsymptomkontrolle geeignet, da es zu einer anhaltenden klinischen Remission sowie einer Heilung der Mukosa kommt. Die Studienergebnisse zur steroidfreien klinischen Remission zeigen zudem deutlich, dass durch eine Upadacitinib-Behandlung eine schnelle und zugleich anhaltende Krankheitskontrolle, ohne den Einsatz von Kortikosteroiden, erreicht wird. Dies stellt eine patientenrelevante und wichtige Verbesserung dar, da dadurch die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von gravierenden Nebenwirkungen, ausgelöst durch eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden, verringert werden kann. Zudem kann unter Upadacitinib-Therapie eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo erzielt werden. Im Rahmen der Untersuchungen zur Verträglichkeit zeigte sich ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil. Insgesamt zeigten die Studienergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib.

Upadacitinib ist für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, eine wirksame und gut verträgliche Therapie.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1).

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

Patientenpopulation

Upadacitinib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (1).

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Upadacitinib gemäß den Vorgaben durch den G-BA die folgenden zwei Patientenpopulationen:

- Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
- Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Upadacitinib. Bei Upadacitinib handelt es sich um einen selektiven und reversiblen JAK-Inhibitor. Die empfohlene Dosis beträgt 45 mg einmal täglich in der Induktionsphase und 15 mg bzw. 30 mg einmal täglich in der Erhaltungsphase gemäß Fachinformation (1).

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Upadacitinib für die zu betrachtenden Patientenpopulationen folgende ZVT (Modul 3, Abschnitt 3.1.1):

- Population A:
Ein TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
- Population B:
Ein TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Endpunkte

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

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

Studientyp

Um die höchste Ergebnissicherheit zu bieten, wird der medizinische Nutzen in diesem Dossier auf Basis von RCT mit einer Mindeststudiendauer von ≥ 24 Wochen bewertet. Dieser Analysezeitpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA bzgl. des Analysezeitpunkts an chronische Erkrankungen und wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA zum Wirkstoff Risankizumab in der Indikation MC als geeignete Studiendauer bestätigt (2). Aufgrund derselben Indikation wird von der Übertragbarkeit der Inhalte ausgegangen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende, Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebiets
Intervention(en)	Behandlung mit Upadacitinib gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Vergleichstherapie	<p><u>Population A:</u> TNF-α-Inhibitoren (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)</p> <p><u>Population B:</u> TNF-α-Inhibitoren (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)</p>	E3	Andere Therapien oder Behandlung mit Vergleichstherapien abweichend von der Fachinformation	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA-Beratung ^a
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann.	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerfO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt.
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen	A6	Mindeststudiendauer gemäß G-BA-Beratung ^b
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt. Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov)	E7	Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister ^c . Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen ^d	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	können ebenfalls berücksichtigt werden.				
<p>a: Es handelt sich hierbei um die G-BA-Beratung im Rahmen des Beratungsgesprächs zum Wirkstoff Risankizumab in der Indikation MC (2). Aufgrund derselben Indikation wird von der Übertragbarkeit der Inhalte ausgegangen.</p> <p>b: Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zum Wirkstoff Risankizumab in der Indikation MC als geeignete Studiendauer bestätigt (2). Aufgrund derselben Indikation wird von einer Übertragbarkeit der Inhalte ausgegangen.</p> <p>c: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>d: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MC: Morbus Crohn; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TNF: Tumornekrosefaktor; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

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

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

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

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

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>) und im EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce (<https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

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

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken und der Suche auf der Internetseite des G-BA wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung werden durch Diskussion gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14).

Entsprechend werden gemäß Dossievorlage für RCT die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und FLOW-Charts erstellt.

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

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

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

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

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.

Patientencharakteristika

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

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

Als krankheitsspezifische Faktoren werden, soweit vorhanden, folgende Charakteristika dargestellt:

- IBDQ (Mittelwert mit Standardabweichung; IBDQ-Gesamtscore, IBDQ-Subscores)
- Stuhlfrequenz (SF)-Tagesdurchschnitt (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Abdominale Schmerzen (Abdominal Pain, AP)-Tagesdurchschnitt (Mittelwert mit Standardabweichung)

- CDAI (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Dauer des MC (Jahre) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Fäkales Calprotectin (FC) (mg/kg) (Mittelwert mit Standardabweichung; ≤ 250 mg/kg, > 250 mg/kg)
- Hoch sensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Ableitungsfisteln (ja, nein, fehlend)
- Nichtableitungsfisteln (ja, nein, fehlend)
- Analfissuren (ja, nein, fehlend)
- Lokalisierung des MC anhand des SES-CD (Colon, Ileum, Ileocolon)
- Extraintestinale Manifestation (ja, nein, fehlend)

Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:

- Anzahl vorangegangener Verwendung von Biologika (bioerfahren, bionaiv)
- Anzahl vorangegangener Exposition gegenüber einer Biologika-Therapie bei bionaiven Patienten (ja, nein)
- Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Biologika-Therapien bei bioerfahrenen Patienten (U-EXCEL/U-ENDURE: 1, 2, ≥ 3 ; U-EXCEED: ≤ 1 , 2, ≥ 3)
- Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren bei bioerfahrenen Patienten (ja, nein, fehlend)
- Behandlung mit Kortikosteroiden zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein, fehlend)
- Behandlung mit Immunsuppressiva zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein, fehlend)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden detailliert dargestellt; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzen von Upadacitinib

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	
Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Todesfälle (jeglicher Ursache) zu Woche 12 und 52, Betrachtung im Rahmen der UE
Morbidität/Symptomatik	
Klinische Remission	<ul style="list-style-type: none"> CDAI klinische Remission: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) zu Woche 4, 12 und 52 Anteil der Patienten mit Aufrechterhaltung der klinischen Remission (klinische Remission zu Woche 52 bei Patienten mit klinischer Remission zu Woche 0 der Erhaltung) Steroidfreie klinische Remission: <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 12 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC für mindestens 90 Tage vor Woche 52 und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 52 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline der Induktion
Klinisches Ansprechen/Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> ΔCDAI 100 <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 2, 12 und 52
Mukosaheilung	<ul style="list-style-type: none"> Endoskopisches Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verringerung des SES-CD um > 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline (bzw. für Patienten mit einem Baseline-SES-CD von 4 eine Reduktion von mindestens 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline) zu Woche 12 und 52 Endoskopische Remission <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit SES-CD ≤ 4 und mindestens einer Reduktion von 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder individuellen Komponente zu Woche 12 und 52
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) <ul style="list-style-type: none"> Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores zu Woche 12 und 52 gegenüber der Erhebung zu Baseline
Verträglichkeit	
Verträglichkeit	<p>Folgende unerwünschte Ereignisse (UE) werden in der Nutzenbewertung deskriptiv zu Woche 12 und 52 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> UE (Gesamtrate) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (Gesamtrate)

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtrate) • UE, die zum Therapieabbruch führen (Gesamtrate und nach SOC/PT) • UE, die zum Tod führen • UE in ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm • UE von speziellem Interesse (UESI) jeglichen Schweregrads (Gesamtrate)
<p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MC: Morbus Crohn; PT: Preferred Terms; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt ist bei MC nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung der unerwünschten Ereignisse (UE) berichtet.

Operationalisierung

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf den UE, die zum Tod führen. Bei Vorliegen von Todesfällen erfolgt zusätzlich eine narrative Beschreibung der Todesfälle.

Morbidität

Das Krankheitsbild des MC ist heterogen. Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren stark. Es können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum Anus) in unterschiedlicher Kombination befallen sein und alle Gewebsschichten der Darmwand betroffen sein (3, 4). Eine unkontrollierte Entzündung führt zu tiefen mukosalen Ulzerationen, die unbehandelt mit Darmbeschwerden sowie Komplikationen einhergehen (5). Die Belastung der MC-Patienten durch körperliche Symptome, wie AP, Stuhldrang und Diarrhö, ist groß. In einer globalen Patientenbefragung mit mehr als 1.360 MC-Patienten gaben mehr als die Hälfte der Patienten an unter Symptomen wie Diarrhö, AP und SF zu leiden. Gerade diese Symptome wurden von mehr als 50 % der Patienten auch als Symptome mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität bewertet (6). Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch, sondern schränkt diese oftmals in sämtlichen Lebensbereichen ein (7, 8). MC verläuft meistens schubförmig. Zwischen den Schüben leben die Patienten in Remission, die durch die Abwesenheit von Symptomen, aber Zeichen einer aktiven Entzündung gekennzeichnet ist (3, 9). Das Therapieziel von MC-Patienten ist daher nicht nur eine Symptomkontrolle, sondern die Progression der Erkrankung langfristig aufzuhalten und Schädigungen des Darms zu verhindern (10, 11).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sind die Ziele einer Langzeittherapie von MC-Patienten die Erhaltung der steroidfreien klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität (3). Neben diesen beiden Langzeitzielen sind die klinische Remission sowie die Reduktion von MC-bedingten Komplikationen, wie z. B. Hospitalisierungen oder Operationen, zudem Ziele der Therapie (3). In diesem Zusammenhang wird von der S3-Leitlinie auch die Mukosaheilung hervorgehoben, da eine Heilung der Mukosa mit geringeren Raten von Hospitalisierungen und Operationen sowie einer verminderten Schubhäufigkeit und verbesserten Lebensqualität einhergeht (12-14). Die europäische Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), die ebenfalls für den deutschen Versorgungsalltag relevant ist, unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt deren Erhebung im Therapie- und Krankheitsverlauf (15). Durch therapeutische Optionen wie Biologika und Immunsuppressiva, die eine Mukosaheilung ermöglichen, werden gemäß S3-Leitlinie zunehmend neue Behandlungsalgorithmen diskutiert, die eine Intensivierung der Therapie mit der Intention der Mukosaheilung beinhalten (3). So publizierte beispielsweise die International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD), ein internationales Expertengremium von Experten von chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED), erstmals 2015 ihren sogenannten Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE)-Konsensus für Therapieziele für Patienten mit CED basierend auf dem Treat-to-Target-Ansatz (16). Das Konzept sieht ein proaktives Management vor, mit den kurz-, mittel- und langfristigen Therapiezielen klinisches Ansprechen, klinische Remission/patientenberichtete Endpunkte (Patient-reported Outcome, PRO) Remission sowie der Mukosaheilung, um Einschränkungen der Patienten und Schädigungen des Darms zu vermeiden (11, 16). Die Empfehlungen wurden 2021 aktualisiert und die zuvor definierten Therapieziele wurden erneut bestätigt. Als langfristige Therapieziele wurden neben der Mukosaheilung zusätzlich die Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Abwesenheit von Beeinträchtigungen definiert (17).

Zur Bewertung der Morbidität werden daher im vorliegenden Dossier Messinstrumente zur klinischen Remission, zum klinischen Ansprechen und zur Mukosaheilung dargestellt. Die einzelnen Messinstrumente für die Erhebung der klinischen Remission sowie für das klinische Ansprechen/Symptomatik werden nachfolgend in gemeinsamen Abschnitten zusammengefasst und die einzelnen Endpunkte, wenn möglich, gemeinsam beschrieben.

Klinische Remission, klinisches Ansprechen und Mukosaheilung

Die klinische Remission (auch als symptomatische Remission bezeichnet) sowie die steroidfreie klinische Remission, das klinische Ansprechen (auch als symptomatisches Ansprechen bezeichnet) und die Mukosaheilung stellen wichtige Therapieziele für die Behandlung des MC dar (3, 17, 18).

Zur Beurteilung der klinischen Remission werden folgende Endpunkte dargestellt:

- CDAI klinische Remission
- Steroidfreie klinische Remission

Zur Beurteilung des klinischen Ansprechens/Symptomatik wird folgender Endpunkt dargestellt:

- Δ CDAI 100 (Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte)

Zur Beurteilung der Mukosaheilung werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Endoskopisches Ansprechen
- Endoskopische Remission

CDAI

Die klinische Remission kann mithilfe von Scores zur Krankheitsaktivität ermittelt werden. Hierzu wird von der aktuell gültigen S3-Leitlinie der CDAI empfohlen (3). Der CDAI wurde in den 1970er Jahren von Best und Kollegen in den USA entwickelt und validiert. Er galt anschließend als Goldstandard für die Ermittlung der Krankheitsaktivität in der Indikation MC und ist der am häufigsten verwendete klinische Index (19, 20). Der CDAI wurde entwickelt, um den Bedarf an einen numerischen Index zu decken, mit dessen Hilfe in Studien das Ansprechen einer Therapie gemessen werden konnte (19).

Der CDAI basiert auf acht klinischen Variablen, die patientenberichtete Symptome (SF, AP, Allgemeinbefinden), ärztliche Befunde (extraintestinale Komplikationen, abdominelle Resistenzen), Untersuchungen (Hämatokrit, Körpergewicht) sowie Medikamentennutzung (Antidiarrhoika) umfassen (Tabelle 4-4). Die ersten drei Variablen (Symptome) werden über sieben Tage täglich in einem elektronischen Patiententagebuch abgefragt. Für jede der acht Variablen werden Punkte vergeben und zur Berechnung des Gesamt-CDAI werden diese mit spezifischen Koeffizienten multipliziert und anschließend summiert (Tabelle 4-4). Der CDAI nimmt Werte zwischen 0 und 600 an, wobei höhere Werte für eine stärkere Krankheitsaktivität stehen.

Tabelle 4-4: Einzelvariablen zur Bestimmung des CDAI

Variable^a	Beschreibung	Berechnung CDAI
1	Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stuhlgänge pro Tag	Summe der 7 Tage x 2
2	Klassifizierung des abdominalen Schmerzes: 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer	Summe der 7 Tage x 5
3	Klassifizierung des Allgemeinbefindens: 0 = gut, 1 = etwas unter Durchschnitt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = furchtbar	Summe der 7 Tage x 7

Variable ^a	Beschreibung	Berechnung CDAI
4	Anzahl der 6 zusätzlichen Untersuchungsbefunde (Extraintestinale Manifestationen): <ul style="list-style-type: none"> • Arthritis/Arthralgia • Iritis/Uveitis • Erythema nodosum/Pyoderma gangrenosum/Aphte • Analfissuren, Fisteln, Abszesse • Andere Fisteln • Fieber über 37,8°C in der letzten Woche 	x 20
5	Verwendung von Antidiarrhoika: 0 = nein, 1 = ja	x 30
6	Abdominale Masse: 0 = keine, 2 = fraglich, 5 = sicher	x 10
7	Hämatokrit (Abweichung vom Normwert [%]) Männer = 47, Frauen = 42	Abweichung x 6
8	Körpergewicht 1-(aktuelles Gewicht/Standard) (max. Abzug bei Übergewicht = 10)	x 100
Gesamt-CDAI		Summe aus Einzelvariablen multipliziert mit den Koeffizienten
<p>a: Die Variablen 1 – 3 sind Teil eines einwöchigen Patiententagebuchs. Zur Bestimmung des CDAI werden die ermittelten Einzelwerte addiert. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; max: Maximal Quelle: Modifiziert nach (19)</p>		

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die klinische Remission der Anteil der Patienten mit CDAI klinischer Remission (CDAI < 150) zu Woche 4, 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) dargestellt. Des Weiteren wird der Anteil der Patienten mit Aufrechterhaltung der klinischen Remission (klinische Remission zu Woche 52 bei Patienten mit klinischer Remission zu Woche 0 der Erhaltung; U-ENDURE) dargestellt. Für das klinische Ansprechen wird der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDAI um mindestens 100 Punkte (Δ CDAI 100) zu Woche 2, 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) dargestellt. Es handelt sich bei der klinischen Remission (CDAI < 150) um einen sekundären Endpunkt für die Zulassung bei der EMA und zusammen mit dem endoskopischen Ansprechen um einen koprimary Endpunkt bei der Food and Drug Administration (FDA).

Patientenrelevanz/Validität

Mithilfe des CDAI werden wesentliche patientenrelevante Komponenten, inklusive (abdominaler) Schmerzen, SF, Allgemeinbefinden und Fistelbildung erfasst. Das Vorhandensein einer abdominalen Masse sowie Fieber können Indikatoren für einen Schub sein. Zudem kann MC aufgrund von Mangelernährung mit einem Gewichtsverlust einhergehen.

Somit ist die Erfassung des Körpergewichts wichtig für die Patienten, die gegebenenfalls eine Ernährungstherapie benötigen (3). Die Patientenrelevanz der durch den CDAI messbaren Veränderungen wird dadurch unterstrichen, dass drei der Kriterien (SF, AP und Allgemeinbefinden) direkt durch den Patienten berichtet werden. Der Score wird maßgeblich von diesen drei Kriterien bestimmt (20), wodurch die klinische Symptomatik aus Patientensicht und das Patientenempfinden als zentrale Komponenten der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden. Der G-BA erkennt den CDAI als etabliertes Instrument zur Quantifizierung der Gesamtaktivität des MC an (2) und erachtet die klinische Remission sowie die krankheitsbedingten Symptome Schmerzen, SF und Fistelbildung als patientenrelevant (2, 21).

Über einen Zeitraum von 25 Jahren ist der CDAI in klinischen MC-Studien ein weit verbreitetes und etabliertes Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität bei MC-Patienten und hat zur Zulassung mehrerer Medikamente geführt (3, 18, 20). Derzeit steht kein alternativer validierter Index zur Verfügung, der dem CDAI überlegen ist (3, 22). Er wird nach wie vor als Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität für den Studieneinschluss empfohlen (23). Die Werte für die Krankheitsaktivität nach CDAI für einen MC in Remission (< 150) werden aufgrund von Prüfarztbeurteilungen von Patienten ermittelt (20) und sind breit akzeptiert (3, 17, 24). Das klinische Ansprechen gemäß CDAI wird zunehmend definiert als Reduktion des CDAI um ≥ 100 Punkte (18, 24, 25).

Steroidfreie klinische Remission

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die steroidfreie klinische Remission der Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 12 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline (U-EXCEED und U-EXCEL) und der Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC für mindestens 90 Tage vor Woche 52 und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 52 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline der Induktion (U-ENDURE) dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC empfehlen die deutsche S3-Leitlinie und die europäische Leitlinie der ECCO den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden zur Induktion von klinischem Ansprechen und Remission (3, 18). Dennoch legen die S3-Leitlinie sowie die Leitlinie der ECCO fest, dass die systemischen Kortikosteroide und Budesonid minimiert verwendet werden und nicht langfristig zur Remissionserhaltung eingesetzt werden sollen (3, 18, 26). Systemische Kortikosteroide zeigen keine Effektivität in der Remissionserhaltung, führen aber zu schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Langzeittherapie. Auch Budesonid ist in der Remissionserhaltung nicht effektiv (3, 18). Unter der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden können schwere Nebenwirkungen wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose, Katarakte auftreten und es liegt weiter ein erhöhtes Infektionsrisiko vor (27-30). Bei vielen Patienten besteht zudem eine erhöhte Mortalität aufgrund der Resistenzbildung gegenüber Kortikosteroiden (31, 32). Eine langfristige

Behandlung mit Kortikosteroiden führt nicht zuverlässig zur Verhinderung eines Rückfalls oder zur Mukosaheilung (18, 33). Von den Patienten in einer Kohortenstudie, bei denen die Kortikosteroidbehandlung zu einer kompletten Remission führte, erlitten 46 % einen Rückfall 30 Tage nach Beendigung der Therapie (34). Zusätzlich kann die Einnahme von Kortikosteroiden bei Patienten mit MC zu einer Kortikosteroidabhängigkeit oder zu einem steroidrefraktären Verlauf führen (33, 34). In klinischen Studien wird die steroidfreie klinische Remission regelmäßig als Endpunkt eingesetzt (35, 36).

Trotz der mitunter gravierenden Nebenwirkungen der Kortikosteroide, werden diese weiterhin häufig zusätzlich zu den fortgeschrittenen Therapien verabreicht (37), weswegen Behandlungsalternativen benötigt werden, die eine dauerhafte steroidfreie klinische Remission bei MC gewährleisten. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist daher die steroidfreie klinische Remission ein wichtiges langfristiges Therapieziel für die Behandlung von MC-Patienten (3).

Mukosaheilung

Die Mukosaheilung, auch als endoskopische Heilung bezeichnet, ist gemäß STRIDE-Initiative ein langfristiges Therapieziel für Patienten mit CED (17). Die europäische Leitlinie der ECCO unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt bei MCPatienten die Erhebung der Mukosaheilung im Therapie- und Krankheitsverlauf (15). Zur Beurteilung der Mukosaheilung werden das endoskopische Ansprechen und die endoskopische Remission herangezogen. Es handelt sich beim endoskopischen Ansprechen und bei der endoskopischen Remission jeweils um einen koprimären bzw. sekundären Endpunkt für die Zulassung bei der EMA und FDA.

Die endoskopische Remission und das endoskopische Ansprechen werden mittels SES-CD erhoben. Der SES-CD ist ein vereinfachter endoskopischer Aktivitätsindex zur Beurteilung der Mukosabeschaffenheit, der 2004 von Daperno und Kollegen entwickelt und validiert wurde (38). Zuvor gab es lediglich den validierten endoskopischen Aktivitätsindex Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, der kompliziert und zeitaufwendig war. Ziel war daher die Entwicklung eines einfachen, schnell anwendbaren endoskopischen Aktivitätsindex, der sich für die klinische Routine eignet (38).

Der SES-CD basiert auf der Beurteilung fünf definierter Darmsegmente (Ileum, Colon rechts, Colon transversal, Colon links und Rektum), bei denen die vier endoskopischen Variablen Größe der Ulzeration, ulzerierte Oberfläche (Ausdehnung Ulzeration), entzündete Oberfläche (Ausdehnung Läsionen) sowie Stenosen, jeweils bezogen auf das jeweilige Darmsegment, beurteilt werden. Für jedes der fünf Darmsegmente werden für die vier endoskopischen Variablen Punkte zwischen 0 und 3 vergeben (Tabelle 4-5) und anschließend summiert. Der SES-CD nimmt Werte zwischen 0 und 56 an, wobei höhere Werte auf eine schwerere Erkrankung hinweisen (38, 39).

Tabelle 4-5: Einzelvariablen zur Bestimmung des SES-CD

	Größe Ulzeration ^a	Ausdehnung Ulzeration ^b	Ausdehnung Läsionen ^c	Stenosen ^d
Ileum	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3
Colon rechts	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3
Colon transversal	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3
Colon links	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3
Rektum	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3

a: 0 = keine Ulzera; 1 = Aphthen; 2 = größere Ulzera (bis 2 cm); 3 = sehr große Ulzera (> 2 cm)
b: 0 = keine Ulzera; 1 = < 10 %; 2 = 10 – 30 %; 3 = > 30 %
c: 0 = Segment nicht betroffen; 1 = < 50 %; 2 = 50 – 75 %; 3 = > 75 %
d: 0 = keine Stenose; 1 = 1 Stenose, passierbar; 2 = multiple Stenosen, passierbar; 3 = nicht passierbare Stenosen
SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
Quelle: Modifiziert nach (38)

Operationalisierung

Für das endoskopische Ansprechen (Verringerung des SES-CD um > 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline der Induktionsstudie bzw. für Patienten mit einem SES-CD von 4, die eine Reduktion von mindestens 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline der Induktionsstudie aufweisen) wird der Anteil der Patienten mit endoskopischem Ansprechen zu Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) dargestellt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die endoskopische Remission (SES-CD ≤ 4 und mindestens eine Reduktion von 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder individuellen Komponente) der Anteil der Patienten mit endoskopischer Remission zu Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Die Mukosaheilung gewinnt als Therapieziel zunehmend an Bedeutung, da die Mukosaheilung die Prognose der MC-Erkrankung begünstigt, indem sie die Rückfallraten, die Hospitalisierungsraten und die Notwendigkeit von Operationen verringert und mit einer verminderten Schubhäufigkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einhergeht (12-15, 40-44). So zeigen Analysen zur Langzeitremission, dass 69 % der Patienten, die eine Mukosaheilung erreichten, auch vermehrt eine klinische Langzeitremission erreichten; bei Patienten die keine Mukosaheilung erzielten, waren es dagegen nur 43 % (42). Selbst bei Erreichen einer klinischen Remission ist eine Entzündung der Mukosa mit langfristigen krankheitsbedingten Komplikationen, Schüben und Operationen verbunden (17).

Die Mukosaheilung wird von der deutschen S3-Leitlinie im Zusammenhang mit der Reduktion von MC-bedingten Komplikationen, wie z. B. Hospitalisierungen oder Operationen, hervorgehoben (3). Durch therapeutische Optionen wie Biologika und Immunsuppressiva, die

eine Mukosaheilung ermöglichen, werden gemäß S3-Leitlinie zunehmend neue Behandlungsalgorithmen diskutiert, die eine Intensivierung der Therapie mit der Intention der Mukosaheilung beinhalten (3). So wird die Mukosaheilung beispielsweise von der STRIDE-Initiative als langfristiges Therapieziel für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen empfohlen (17). Die europäische Leitlinie der ECCO, die ebenfalls für den deutschen Versorgungsalltag relevant ist, unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt die Erhebung im Therapie- und Krankheitsverlauf (15).

Der SES-CD wird in klinischen Studien zur Bestimmung der Mukosaheilung für Patienten mit MC regelmäßig erfasst (17, 38, 45, 46). Es handelt sich hierbei um ein reproduzierbares und validiertes Messinstrument für MC-Patienten (38). In der Literatur verwendete Cut-off-Werte sind unter anderem für das endoskopische Ansprechen eine Verringerung des SES-CD um $> 50\%$ und für die endoskopische Remission ein $\text{SES-CD} \leq 4$ (25, 47). Eine Analyse zur Relevanz endoskopischer Endpunkte bestätigt die Eignung dieser Cut-off-Werte (48). Die Definition des endoskopischen Ansprechens $\text{SES-CD} > 50\%$ wird zudem von der IOIBD befürwortet (39).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da es bisher keine Heilung für MC gibt, sind MC-Patienten oftmals ein Leben lang den krankheitsbedingten Belastungen ausgesetzt, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirken können (7, 49, 50). Einfluss auf die Lebensqualität nehmen hierbei sowohl die physiologischen Faktoren (wie z. B. AP, Diarrhö sowie Stuhldrang) als auch die psychologischen Faktoren der Erkrankung (wie z. B. Sorgen den Stuhldrang nicht kontrollieren zu können, Sorgen und Ängste bezüglich Operationen oder Sorgen vor einem Rezidiv) (51). Die Normalisierung der Lebensqualität stellt daher ein wichtiges Therapieziel für die Behandlung des MC dar (3, 17, 18).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ (52). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein breites Konzept dar, welches verschiedene Gesundheitsaspekte wie beispielsweise Fatigue, körperliche Funktionalität und Emotionalität umfasst. Diese können mithilfe von generischen oder krankheitsspezifischen Messinstrumenten gemessen werden. Bei MC-Patienten werden krankheitsspezifische Fragebögen wie z. B. der IBDQ verwendet (49, 53).

IBDQ

Der IBDQ ist ein etablierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED (54-57). Der Fragebogen wurde 1989 von Guyatt und Kollegen entwickelt und umfasst Komponenten zu Symptomen (Darmsymptome, systemische Symptome) und Funktionen (emotionale Funktion, Sozialfunktion) (53, 58).

Im IBDQ werden mittels 32 Fragen die vier Domänen Darmsymptome (10 Fragen), Sozialfunktion (5 Fragen), systemische Symptome (5 Fragen) und emotionale Funktion

(12 Fragen) erfasst. Jede Frage kann auf einer Skala von 1 (schlechteste Situation) bis 7 (beste Situation) bewertet werden. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ-Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten, wobei eine höhere Gesamtpunktzahl eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität indiziert (53, 58).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Aufgrund des unvorhersehbaren Verlaufs der Erkrankung sind Patienten mit MC in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt (7, 49). Mithilfe des IBDQ kann die Selbsteinschätzung des Patienten mit CED zur Lebensqualität erfasst werden. Die Verwendung eines krankheitsspezifischen Fragebogens zur Erhebung der Lebensqualität wurde im Beratungsgespräch am 30. September 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-230) vom G-BA ausdrücklich befürwortet (2), der IBDQ wurde in einem vorherigen Beratungsgespräch am 28. Juli 2016 (Beratungsanforderung: 2016-B-013) als grundsätzlich geeignetes Messinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität angesehen (21). Damit kann der indikationsspezifische Fragebogen IBDQ als geeignet und patientenrelevant eingestuft werden.

Der IBDQ sowie eine Kurzform des Fragebogens wurden validiert und als valide und verlässlich eingestuft (54, 59). Der Validierungsstatus des IBDQ wurde 2004 zusammengestellt und 2006 für die deutsche Version bestätigt (60, 61). Gemäß den Empfehlungen der EMA kann der IBDQ als ein valides Bewertungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit MC herangezogen werden (23).

Verträglichkeit

Neben der Wirksamkeit eines Arzneimittels ist die Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Prüfung. Dazu wurden im Rahmen der Studie sämtliche UE erfasst. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist grundsätzlich als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen. Die Patientenrelevanz zum Endpunkt Verträglichkeit wird vom G-BA verlangt und anerkannt, um den Nutzen und Schaden eines Arzneimittels abzuwägen.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden folgende UE in der Nutzenbewertung deskriptiv zu Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) dargestellt:

- UE (Gesamtrate)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (Gesamtrate)
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) (Gesamtrate)

- UE, die zum Therapieabbruch führen (Gesamtrate und nach Systemorganklasse nach MedDRA [System Organ Class, SOC]/ Preferred Terms [PT])
- UE, die zum Tod führen
- UE in ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm
- UE von speziellem Interesse (UESI) jeglichen Schweregrads (Gesamtrate)

Darüber hinaus werden, um ein vollständiges Bild des Verträglichkeitsprofils von Upadacitinib abbilden zu können, folgende im Prüfplan präspezifizierte UESI zu Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) dargestellt:

- Schwerwiegende Infektionen
- Opportunistische Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes Zoster)
- Aktive Tuberkulose
- Herpes Zoster
- Festgestellte gastrointestinale Perforation
- Anämie
- Neutropenie
- Lymphopenie
- Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (Creatine Phosphokinase, CPK)
- Hepatische Störung
- Nierenfunktionsstörung
- Malignität (alle Typen)
- Malignität (außer nichtmelanozytärer Hautkrebs [Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC])
- NMSC
- Lymphom
- Festgestellte kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)
- Festgestellte thrombotische Ereignisse

Datenschnitt

Für die Studien liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers folgende Datenschnitte anhand der zuletzt gegebenen Studienmedikation des zuletzt eingeschlossenen Patienten vor:

- U-EXCEED: 11. August 2021

- U-EXCEL: 13. Januar 2022
- U-ENDURE: 30. März 2022.

Diese werden zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen.

Analysezeitpunkt

Im vorliegenden Dossier wird für alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit der Analysezeitpunkt zu Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) dargestellt. Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen in der Indikation MC wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zum Wirkstoff Risankizumab bestätigt (2). Die Erhaltungsstudie entspricht mit einer Dauer von 52 Wochen dieser Vorgabe. Zusätzlich werden in den Induktionsstudien der Endpunkt klinisches Ansprechen (Δ CDAI 100) zu Woche 2 und der Endpunkt klinische Remission (CDAI < 150) zu Woche 4 dargestellt.

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten

Non-Responder-Imputation-COVID-19

Fehlende Werte in binären Endpunkten zur Morbidität/Symptomatik werden mittels Non-Responder-Imputation (NRI) unter Einbindung multipler Imputation (MI) aufgrund von Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ersetzt (NRI-C). Dieses Vorgehen für fehlende Werte in binären Endpunkten ist auch im Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifiziert.

Bei der MI werden fehlende Werte unter der Annahme zufällig fehlender Werte (Missing-at-Random) basierend auf den tatsächlich beobachteten Werten durch plausible Werte ersetzt, die eine Zufallsstichprobe der fehlenden Werte darstellen. Das Imputationsmodell enthält die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Werte von Alter, Geschlecht, Gewicht sowie, sofern vorhanden, beobachtete Werte zu Baseline und allen geplanten Visiten.

- Die NRI-C behandelt alle Patienten, die während eines vorab festgelegten Visitefensters keine Bewertung haben (entweder aufgrund fehlender Bewertung oder wegen vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie), als Non-Responder für die Visite.
- Fehlende Werte (z. B. verpasste Visiten, Visite mit unvollständigen Daten, vorzeitiger Abbruch), die auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen sind, werden, wie im SAP der Studien prädefiniert, mit einer MI ersetzt. Bei jeder Visite werden in diesem Fall Patienten basierend auf den imputierten MI-Werten als Responder oder Non-Responder charakterisiert.

Zudem werden Patienten, bei denen während der Studie eine MC-bedingte Einnahme von Kortikosteroiden initiiert wird oder eine Kortikosteroidtherapie über das individuelle Baseline-

Niveau hinaus erforderlich ist, als auch bei frühzeitigem Absetzen des Prüfpräparats aufgrund eines Wechsels zu einer anderen MC-Behandlung als der mit Upadacitinib, für binäre Endpunkte ab dem Zeitpunkt der erhöhten Einnahme zensiert und hinsichtlich der Wirksamkeit als Non-Responder betrachtet. Ab diesem Zeitpunkt wird außerdem keine MI mehr angewandt. Für diese Patienten kann davon ausgegangen werden, dass der Beginn oder die Erhöhung der Kortikosteroidtherapie auf das schlechte Ansprechen zurückzuführen ist und diese Patienten daher als Non-Responder angesehen werden können. Für diese Patienten kann davon ausgegangen werden, dass ein schlechtes Ansprechen zu dem Beginn oder der Erhöhung einer Kortikosteroidtherapie geführt hat. Diese Patienten werden daher als Non-Responder angesehen.

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)

Im Rahmen der Analyse stetiger Endpunkte wird keine direkte Ersetzung fehlender Werte vorgenommen, sondern indirekt durch die Verwendung eines MMRM adressiert. Unabhängig vom vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation oder Anpassung der Hintergrundtherapie werden alle erfassten Werte in der Analyse berücksichtigt. Somit gehen auch Patienten mit nur partiell beobachteten Daten in die Analyse und folglich in die Berechnung der Schätzung der Effektmaße mit ein.

Für den IBDQ gilt zusätzlich folgende Konvention im Umgang mit fehlenden Werten: Wenn nicht mehr als 20 % der Items in einer IBDQ-Domäne fehlen, werden sie durch die Mittelwerte der in dem jeweiligen Bereich abgeschlossenen Items ersetzt, andernfalls werden sie als fehlend klassifiziert. Wenn einer der vier Domänen-Scores fehlt, wird der IBDQ-Gesamtscore als fehlend behandelt. Dieser Umgang mit fehlenden Werten ist im SAP präspezifiziert.

Statistische Methoden der Hauptanalysen

Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test

Die Analyse der binären Endpunkte zur Mortalität/Morbidität/Verträglichkeit basiert auf einem CMH-Test stratifiziert nach

- U-EXCEED: Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein), endoskopische Krankheitsschwere (SES-CD < 15 , ≥ 15) und Anzahl vorangegangener Biologika mit fehlgeschlagenem Ansprechen oder Intoleranz (< 1 , > 1),
- U-EXCEL: Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein), endoskopische Krankheitsschwere (SES-CD < 15 , ≥ 15) und Anzahl vorangegangener Biologika mit fehlgeschlagenem Ansprechen oder Intoleranz (0, 1, > 1),
- U-ENDURE: Vorangegangene Induktionspopulation (U-EXCEL bioerfahren, U-EXCEL bionativ, U-EXCEED Part 1/Part 3, U-EXCEED Part 2), klinische Remission (ja, nein) und endoskopisches Ansprechen (ja, nein).

Im Folgenden werden diese als entsprechende Hauptstratifizierungsvariablen bezeichnet.

Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird die Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert als Effektmaß berechnet. Aufgrund gleicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist keine Verzerrung diesbezüglich zu erwarten, sodass diese Effektmaße geeignet sind. Fehlende Werte werden mittels NRI-C ersetzt.

Responsekriterium (für stetige Endpunkte mit vorhandenem Responsekriterium)

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Responderanalysen vorgelegt, soweit ein adäquates Responsekriterium vorliegt. Alle Responderanalysen werden gemäß der beschriebenen Methodik für binäre Endpunkte durchgeführt.

MMRM und ANCOVA

Für stetige Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und den entsprechenden Hauptstratifizierungsfaktoren als Kovariablen die Mittelwertdifferenzen (MWD) als Effektmaß berechnet, inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert, wobei keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen wird. Für das MMRM-Modell wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix gewählt. Für stetige Endpunkte, deren Daten ausschließlich zu einer weiteren Visite nach Baseline erhoben wurden, erfolgt die Auswertung mithilfe des ANCOVA-Modells, ebenso über MWD als Effektmaß inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert. Dies entspricht den im SAP definierten Analysen für stetige Endpunkte.

Für Analysen herangezogene Populationen

Die Auswertung aller Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt auf Basis aller randomisierten, behandelten Patienten entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Intention-to-Treat 1 (ITT1) Analysis Set. Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand aller behandelten Patienten entsprechend der erhaltenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des Safety Analysis 1 (SA1) Set.

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

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

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

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

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

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

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wurde auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Induktionsstudien verzichtet. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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

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.*

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: 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
U-EXCEED (M14-431)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen (Induktionsphase) + 12 Wochen (erweiterte Induktionsphase)	Upadacitinib 45 mg QD Placebo
U-EXCEL (M14-433)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen (Induktionsphase) + 12 Wochen (erweiterte Induktionsphase)	Upadacitinib 45 mg QD Placebo
U-ENDURE (M14-430)	ja	ja	laufend	52 Wochen (Erhaltungsstudie, Substudie 1) 240 Wochen (Long-Term Extension, Substudie 2)	Upadacitinib 15 mg/30 mg QD Placebo
QD: Einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die in der Indikation laufend sind oder durchgeführt wurden (Stand: 19. April 2023).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
U-EXCEED (M14-431)	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
U-EXCEL (M14-433)	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
U-ENDURE (M14-430)	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

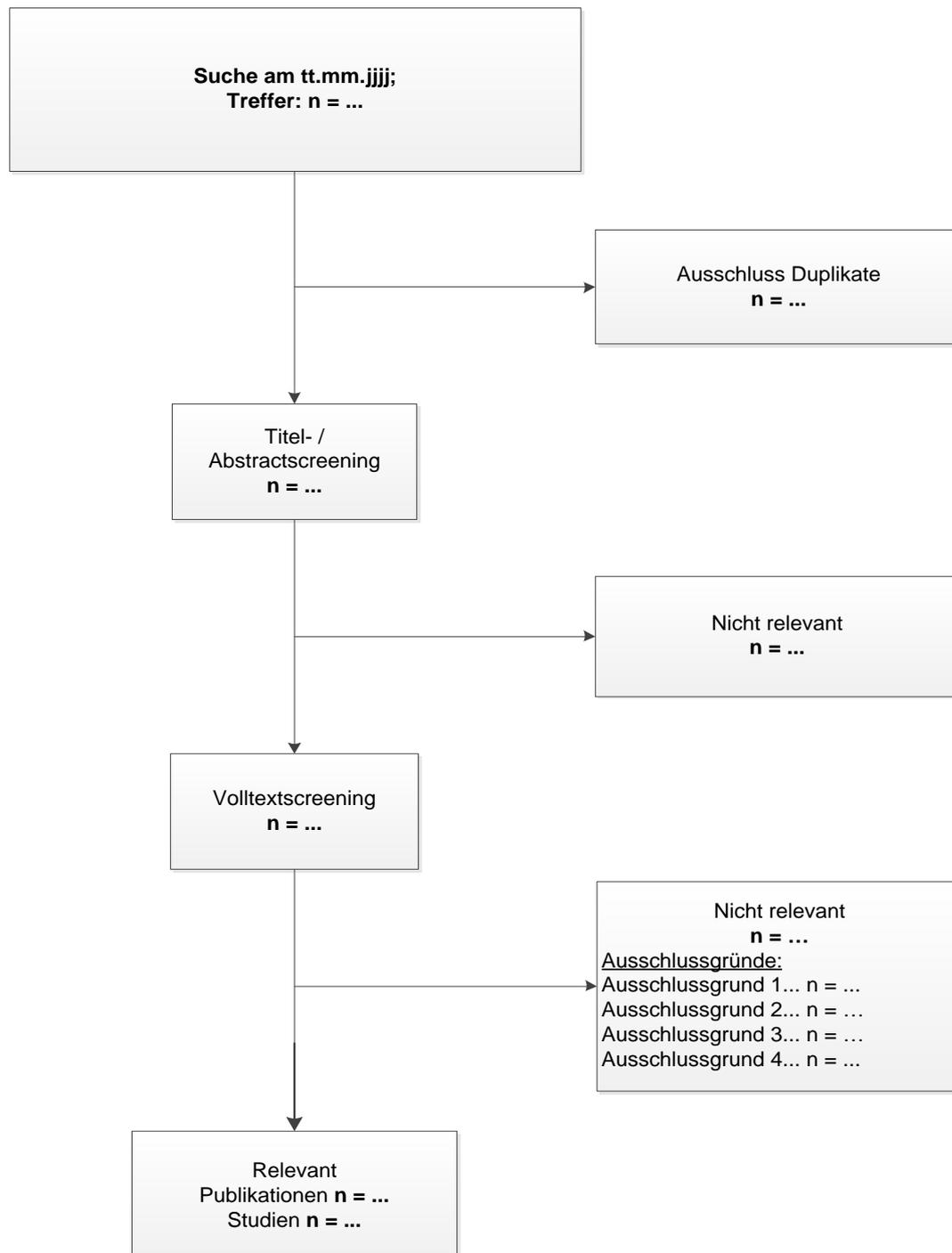


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Upadacitinib fand am 03. April 2023 statt und erzielte insgesamt 333 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 100) verblieben 233 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien

(Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden alle 233 Publikationen als nicht relevant eingestuft.

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche somit keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet identifiziert.

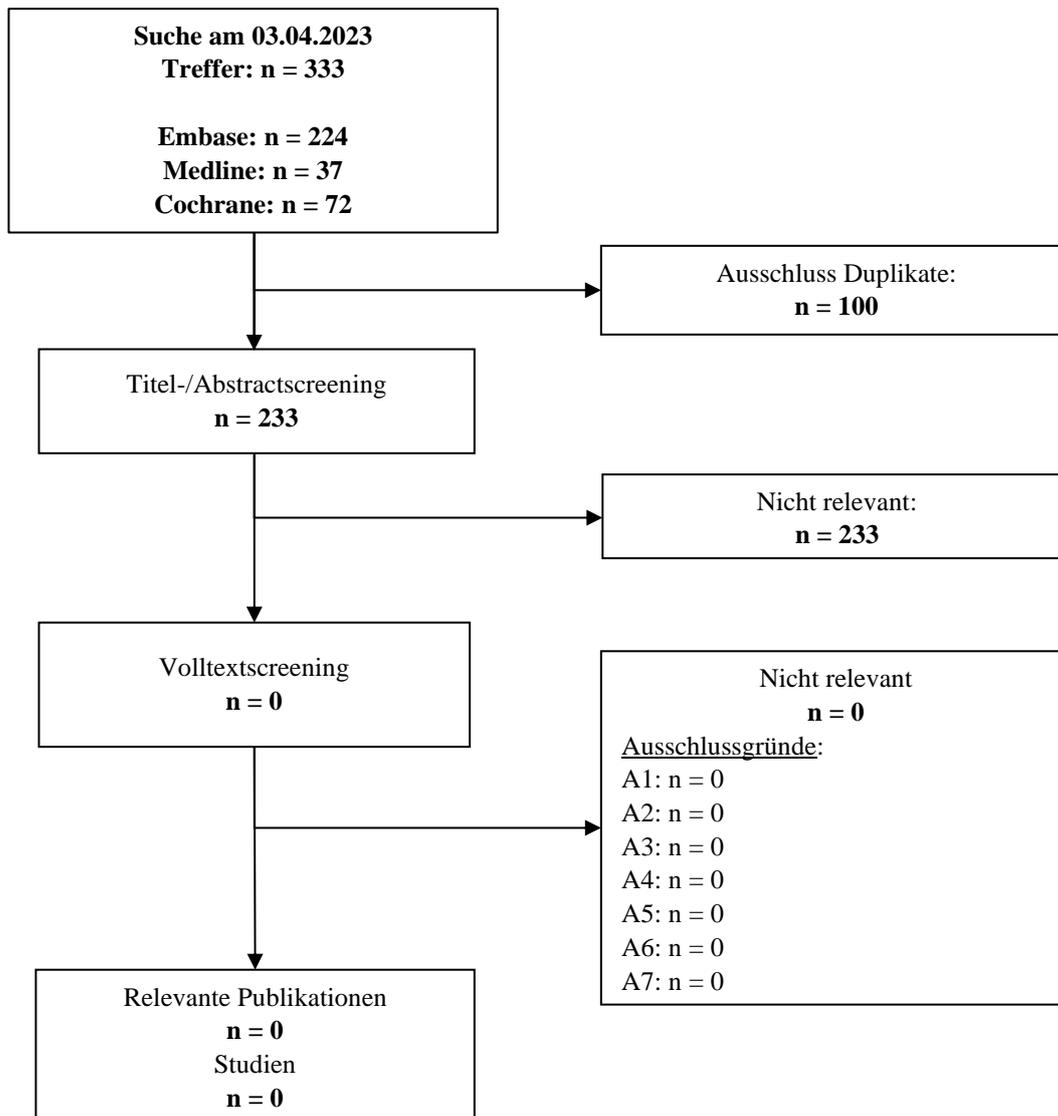


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Studienregistersuche ergab keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt (Stand 03. April 2023).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregistersuche ergab keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt (Stand: 03. April 2023).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
U-EXCEED (M14-431)	ja	ja	nein	ja (62)	ja (63, 64)	nein
U-EXCEL (M14-433)	ja	ja	nein	ja (65)	ja (66, 67)	nein
U-ENDURE (M14-430)	ja	ja	nein	ja (68)	ja (69, 70)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine Studie identifiziert						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten, direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT identifiziert. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, placebokontrollierten Phase-III-Studien U-EXCEED und U-EXCEL (Induktionsstudien) sowie U-ENDURE (Erhaltungsstudie) werden zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
U-EXCEED (M14-431)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Induktionsstudie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	Upadacitinib-Arm (N = 324) Placebo-Arm (N = 171)	Screening: 35 Tage Behandlung: <u>Part 1/Part 2:</u> Die Behandlung erfolgte über 12 Wochen. <u>Part 3:</u> Patienten, die in Part 1/Part 2 kein klinisches Ansprechen erreicht haben, werden weitere 12 Wochen behandelt. Follow-up: 30 Tage für Patienten, die nicht in die Studie U-ENDURE übergehen. Innerhalb des Dossiers erfolgt ausschließlich	Multizentrisch international (Asien: Japan, China, Malaysia, Südkorea, Taiwan; Nordamerika: Kanada, USA, Puerto Rico; Süd-/Zentralamerika: Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko; Osteuropa: Bosnien und Herzegowina, Kroatien, Tschechien, Estland, Ungarn, Litauen, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Slowenien, Türkei; Westeuropa: Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweiz, Schweden, Vereinigtes Königreich; Andere: Australien,	Koprimärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen der klinischen Remission zu Woche 12 • Erreichen des endoskopischen Ansprechens zu Woche 12 Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (steroidfreie klinische Remission) • Klinisches Ansprechen/Symptomatik (ΔCDAI 100) • Mukosaheilung (Endoskopisches Ansprechen, endoskopische Remission) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ) • Verträglichkeit (einschließlich Todesfälle)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>die Darstellung von Part 1.</p> <p>Studiendauer: 11/2017 – 08/2021, abgeschlossen</p> <p>Datenschnitt: 11. August 2021</p>	<p>Ägypten, Israel, Südafrika)</p> <p>Studiendauer: 11/2017 – 08/2021, abgeschlossen</p>	
U-EXCEL (M14-433)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Induktionsstudie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Upadacitinib-Arm (N = 350) Placebo-Arm (N = 176)	<p>Screening: 35 Tage Behandlung: <u>Part 1:</u> Die Behandlung erfolgte über 12 Wochen. <u>Part 2:</u> Patienten, die in Part 1 kein klinisches Ansprechen erreicht haben, werden weitere 12 Wochen behandelt. Follow-up: 30 Tage für Patienten, die nicht in die Studie U-ENDURE übergehen.</p> <p>Innerhalb des Dossiers erfolgt ausschließlich</p>	<p>Multizentrisch international (Asien: Japan, China, Malaysia, Südkorea, Taiwan; Nordamerika: Kanada, USA, Puerto Rico; Süd-/Zentralamerika: Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko; Osteuropa: Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Estland, Ungarn, Litauen, Lettland, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Türkei, Ukraine; Westeuropa: Österreich, Belgien,</p>	<p>Koprimärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen der klinischen Remission zu Woche 12 • Erreichen des endoskopischen Ansprechens zu Woche 12 <p>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (steroidfreie klinische Remission) • Klinisches Ansprechen/Symptomatik (ΔCDAI 100) • Mukosaheilung (Endoskopisches Ansprechen,

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				die Darstellung von Part 1. Studiendauer: 12/2017 – 01/2022, abgeschlossen Datenschnitt: 13. Januar 2022	Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweiz, Schweden, Vereinigtes Königreich; Andere: Australien, Ägypten, Israel, Südafrika) Studiendauer: 12/2017 – 01/2022, abgeschlossen	endoskopische Remission) <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ) • Verträglichkeit (einschließlich Todesfälle)
U-ENDURE (M14-430)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Erhaltungsstudie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die ein klinisches Ansprechen auf Upadacitinib in den Studien M14-431 oder M14-433 gezeigt haben.	Upadacitinib-Arm 15 mg (N = 169) Upadacitinib-Arm 30 mg (N = 168) Placebo-Arm (N = 165)	Behandlung Substudie 1, Kohorte 1 – 3: 52 Wochen Substudie 2, Kohorte 4 – 5: 240 Wochen Innerhalb des Dossiers erfolgt ausschließlich die Darstellung der Substudie 1 Kohorte 1. Es erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse zur	Multizentrisch international (Asien: Japan, China, Malaysia, Südkorea, Taiwan; Nordamerika: Kanada, USA, Puerto Rico; Süd-/Zentralamerika: Argentinien, Brasilien, Chile, Mexiko; Osteuropa: Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Estland, Ungarn, Litauen, Lettland, Polen,	Koprimary Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen der klinischen Remission zu Woche 52 • Erreichen des endoskopischen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Substudie 2, da es sich hierbei um eine noch nicht abgeschlossene Langzeitstudie handelt.	Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Slowenien, Türkei, Ukraine; Westeuropa: Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Spanien, Schweiz, Schweden, Vereinigtes Königreich)	Ansprechens zu Woche 52 Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (steroidfreie klinische Remission) • Klinisches Ansprechen/Symptomatik (ΔCDAI 100) • Mukosaheilung (Endoskopisches Ansprechen, endoskopische Remission) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ) • Verträglichkeit (einschließlich Todesfälle)
				Studiendauer: 11/2017 – laufend		
				Datenschnitt: 30. März 2022		
					Studiendauer: 11/2017 – laufend	
CDAI: Crohn’s Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MC: Morbus Crohn; N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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

Studie	Studienarme	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
U-EXCEED (M14-431)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 45 mg p.o. (QD) Placebo p.o. (QD) 	<ul style="list-style-type: none"> Die gewählte Induktionsdosis für Upadacitinib beträgt 45 mg über eine orale Einnahme. Die Patienten erhalten diese 1-mal tägl. Patienten im Placebo-Arm erhalten 1-mal tägl. Placebo, ebenfalls oral. Vorangegangene Therapien: Jegliche Medikamente und Impfstoffe, die vom Patienten während der Screening-Periode und/oder während der Studie eingenommen wurden, werden erfasst. Jede vorherige Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunsuppressiva, Aminosalicylaten, MC-bezogenen Antibiotika oder Biologika wird ebenfalls erfasst. Begleittherapie: Jegliche Änderungen in den Begleitmedikationen werden erfasst. Die Einnahme von MC-bezogenen Medikamenten (Antibiotika, Aminosalicylate, Methotrexat) muss während der Studie in gleicher Dosierung fortgesetzt werden. Patienten mit Kortikosteroideinnahme müssen die Dosierung innerhalb der ersten vier Studienwochen konstant halten; die Dosierung darf nur unter bestimmten Bedingungen verringert werden. Zu Woche 4 wird bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline ein schrittweises Ausschleichen der Kortikosteroideinnahme, definiert nach Studienprotokoll, durchgeführt. Spätestens in Woche 11 soll bei allen Patienten, die weiterhin in der Studie sind, die Kortikosteroideinnahme abgesetzt sein. Wenn Patienten die verringerte Kortikosteroiddosis nicht vertragen, kann das Tapering beendet werden oder die Kortikosteroiddosis wieder auf die Baseline-Dosis erhöht werden bis Woche 10. Eine Erhöhung der Dosis zwischen Woche 10 und 12 ist nicht erlaubt. Bei einer anfänglichen Dosierung, die zwischen zwei spezifischen Werten des Absetzplans liegt, wird zur nächsthöheren Dosierung aufgerundet. Der Beginn einer Therapie mit lokalen oder systemischen Kortikosteroiden ist während der Studie verboten. Des Weiteren ist die zeitgleiche Gabe von Budesonid und Prednison untersagt.
U-EXCEL (M14-433)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 45 mg p.o. (QD) Placebo p.o. (QD) 	<ul style="list-style-type: none"> Die gewählte Induktionsdosis für Upadacitinib beträgt 45 mg über eine orale Einnahme. Die Patienten erhalten diese 1-mal tägl.. Patienten im Placebo-Arm erhalten 1-mal tägl. Placebo, ebenfalls oral. Vorangegangene Therapien: Jegliche Medikamente und Impfstoffe, die vom Patienten während der Screening-Periode und/oder während der Studie eingenommen wurden, werden erfasst. Jede vorherige Behandlung mit Kortikosteroiden,

Studie	Studienarme	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		<p>Immunsuppressiva, Aminosalicylaten, MC-bezogenen Antibiotika oder Biologika wird ebenfalls erfasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleittherapie: Jegliche Änderungen in den Begleitmedikationen werden erfasst. Die Einnahme von MC-bezogenen Medikamenten (Antibiotika, Aminosalicylate, Methotrexat) muss während der Studie in gleicher Dosierung fortgesetzt werden. Patienten mit Kortikosteroideinnahme müssen die Dosierung innerhalb der ersten vier Studienwochen konstant halten; die Dosierung darf nur unter bestimmten Bedingungen verringert werden. Zu Woche 4 wird bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline ein schrittweises Ausschleichen der Kortikosteroideinnahme, definiert nach Studienprotokoll, durchgeführt. Spätestens in Woche 11 sollen bei allen Patienten, die weiterhin in der Studie sind, die Kortikosteroideinnahme abgesetzt sein. Wenn Patienten die verringerte Kortikosteroiddosis nicht vertragen, kann das Tapering beendet werden oder die Kortikosteroiddosis wieder auf die Baseline-Dosis erhöht werden bis Woche 10. Eine Erhöhung der Dosis zwischen Woche 10 und 12 ist nicht erlaubt. Bei einer anfänglichen Dosierung, die zwischen zwei spezifischen Werten des Absetzplans liegt, wird zur nächsthöheren Dosierung aufgerundet. Der Beginn einer Therapie mit lokalen oder systemischen Kortikosteroiden ist während der Studie verboten. Des Weiteren ist die zeitgleiche Einnahme von Budesonid und Prednison untersagt.
U-ENDURE (M14-430)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg p.o. (QD) • Upadacitinib 30 mg p.o. (QD) • Placebo p.o. (QD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Die gewählte Erhaltungsdosis für Upadacitinib beträgt je nach Studienarm 15 mg bzw. 30 mg über eine orale Einnahme. Die Patienten erhalten diese 1-mal tägl.. Patienten im Placebo-Arm erhalten 1-mal tägl. Placebo, ebenfalls oral. • Vorangegangene Therapien: Sämtliche Medikamente und Impfstoffe, die bereits während der Induktionsstudien eingenommen wurden, werden erfasst. • Begleittherapie: Jegliche Änderungen in den Begleitmedikationen werden erfasst. Die Einnahme von MC-bezogenen Medikamenten (Antibiotika, Aminosalicylate, Methotrexat) muss während der Studie in gleicher Dosierung fortgesetzt werden. Zu Beginn der Erhaltungsstudie (Woche 0) müssen Patienten, die zu Baseline der beiden Induktionsstudien Kortikosteroideinnahmen und das Tapering noch nicht innerhalb der Induktionsstudien abgeschlossen haben, die Kortikosteroide nach vorgegebenem Absetzplan reduzieren. Spätestens in Woche 11 soll bei allen Patienten, die weiterhin in der

Studie	Studienarme	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		Studie sind, die Kortikosteroideinnahme abgesetzt sein. Wenn Patienten die verringerte Kortikosteroiddosis nicht vertragen, kann das Tapering beendet werden oder die Kortikosteroiddosis wieder auf die Baseline-Dosis der Induktionsstudie erhöht werden. Sollte bei einem Patienten aufgrund eines Verlusts des adäquaten Ansprechens während oder nach dem Tapering medizinisches Eingreifen notwendig sein, kann bei Erfüllung der Kriterien für inadäquates Ansprechen eine Rescue-Behandlung eingesetzt werden. Mit Ausnahme dieser Rescue-Behandlung ist der Beginn einer Therapie mit lokalen oder systemischen Kortikosteroiden während der Studie verboten. Des Weiteren ist die zeitgleiche Einnahme von Budesonid und Prednison untersagt.
MC: Morbus Crohn; p.o.: Peroral; QD: Einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	U-EXCEED		U-EXCEL	
	Upadacitinib 45 mg N = 324	Placebo N = 171	Upadacitinib 45 mg N = 350	Placebo N = 176
Geschlecht, n (%)				
männlich	169 (52,2)	96 (56,1)	189 (54,0)	94 (53,4)
weiblich	155 (47,8)	75 (43,9)	161 (46,0)	82 (46,6)

Merkmal	U-EXCEED		U-EXCEL	
	Upadacitinib 45 mg N = 324	Placebo N = 171	Upadacitinib 45 mg N = 350	Placebo N = 176
Alter, Jahre				
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
MW (SD)	38,4 (13,7)	37,5 (12,1)	39,7 (13,7)	39,3 (13,6)
Alter, n (%)				
≥ 18 – < 40 Jahre	187 (57,7)	96 (56,1)	193 (55,1)	91 (51,7)
≥ 40 – < 65 Jahre	122 (37,7)	71 (41,5)	142 (40,6)	80 (45,5)
≥ 65 Jahre	15 (4,6)	4 (2,3)	15 (4,3)	5 (2,8)
Gewicht, kg				
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
MW (SD)	69,6 (18,8)	69,8 (19,3)	70,7 (19,6)	73,9 (21,0)
BMI, kg/m²				
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
MW (SD)	24,2 (6,0)	23,9 (6,2)	24,5 (6,0)	25,6 (7,0)
BMI, n (%)				
Untergewicht: < 18,5 kg/m ²	48 (14,8)	34 (19,9)	53 (15,1)	22 (12,5)
Normalgewicht: ≥ 18,5 – < 25 kg/m ²	160 (49,4)	81 (47,4)	158 (45,1)	69 (39,2)
Übergewicht: ≥ 25 – < 30 kg/m ²	68 (21,0)	28 (16,4)	76 (21,7)	53 (30,1)
Adipös: ≥ 30 kg/m ²	48 (14,8)	28 (16,4)	63 (18,0)	32 (18,2)
Körpertemperatur, °C				
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
MW (SD)	36,6 (0,4)	36,5 (0,5)	36,5 (0,4)	36,6 (0,4)
Abstammung, n (%)				
weiß	230 (71,0)	126 (73,7)	258 (73,7)	130 (73,9)
schwarz oder afroamerikanisch	19 (5,9)	6 (3,5)	17 (4,9)	4 (2,3)
amerikanisch-indianisch/ Ureinwohner Alaskas	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis/ weitere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	69 (21,3)	38 (22,2)	73 (20,9)	36 (20,5)
multipel	5 (1,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	6 (3,4)
Ethnie, n (%)				
Hispanoamerikaner/Latino	24 (7,4)	8 (4,7)	27 (7,7)	8 (4,5)

Merkmal	U-EXCEED		U-EXCEL	
	Upadacitinib 45 mg N = 324	Placebo N = 171	Upadacitinib 45 mg N = 350	Placebo N = 176
Nichthispanoamerikaner/ Nichtlatino	300 (92,6)	163 (95,3)	323 (92,3)	168 (95,5)
Region, n (%)				
Nordamerika	136 (42,0)	63 (36,8)	109 (31,1)	63 (35,8)
Süd-/Mittelamerika	11 (3,4)	3 (1,8)	10 (2,9)	6 (3,4)
Westeuropa	73 (22,5)	46 (26,9)	61 (17,4)	23 (13,1)
Osteuropa	23 (7,1)	17 (9,9)	63 (18,0)	26 (14,8)
Asien	67 (20,7)	34 (19,9)	69 (19,7)	34 (19,3)
andere	14 (4,3)	8 (4,7)	38 (10,9)	24 (13,6)
Raucherstatus, n (%)				
Raucher	66 (20,4)	37 (21,6)	72 (20,6)	44 (25,0)
Ex-Raucher	60 (18,5)	34 (19,9)	72 (20,6)	27 (15,3)
Nichtraucher	197 (60,8)	100 (58,5)	206 (58,9)	104 (59,1)
unbekannt	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Alkoholkonsum, n (%)				
momentan	138 (42,6)	72 (42,1)	131 (37,4)	60 (34,1)
früher	36 (11,1)	19 (11,1)	28 (8,0)	10 (5,7)
nie	149 (46,0)	78 (45,6)	188 (53,7)	102 (58,0)
unbekannt	1 (0,3)	2 (1,2)	3 (0,9)	4 (2,3)
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set				
BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	U-EXCEED		U-EXCEL	
	Upadacitinib 45 mg N = 324	Placebo N = 171	Upadacitinib 45 mg N = 350	Placebo N = 176
IBDQ-Gesamtscore				
n (fehlende)	319 (5)	168 (3)	340 (10)	170 (6)
MW (SD)	120,5 (33,8)	117,2 (31,5)	122,0 (34,3)	118,0 (33,8)

Merkmal	U-EXCEED		U-EXCEL	
	Upadacitinib 45 mg N = 324	Placebo N = 171	Upadacitinib 45 mg N = 350	Placebo N = 176
IBDQ-Subscores				
IBDQ-Domäne Darmsymptome				
n (fehlende)	319 (5)	168 (3)	340 (10)	170 (6)
MW (SD)	38,2 (10,0)	37,1 (9,9)	38,6 (10,4)	38,3 (9,8)
IBDQ-Domäne systemische Symptome				
n (fehlende)	319 (5)	168 (3)	340 (10)	170 (6)
MW (SD)	15,5 (5,7)	15,0 (5,3)	15,9 (6,0)	15,6 (5,7)
IBDQ-Domäne emotionale Funktion				
n (fehlende)	319 (5)	168 (3)	340 (10)	170 (6)
MW (SD)	47,3 (14,7)	46,3 (13,8)	47,9 (14,2)	45,0 (14,7)
IBDQ-Domäne Sozialfunktion				
n (fehlende)	319 (5)	168 (3)	340 (10)	170 (6)
MW (SD)	19,5 (7,6)	18,8 (7,3)	19,6 (7,6)	19,1 (7,5)
SF-Tagesdurchschnitt				
n (fehlende)	323 (1)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
MW (SD)	5,7 (3,4)	6,1 (3,3)	5,2 (2,6)	5,1 (2,8)
AP-Tagesdurchschnitt				
n (fehlende)	323 (1)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
MW (SD)	1,9 (0,7)	1,8 (0,7)	1,9 (0,7)	1,9 (0,7)
CDAI				
n (fehlende)	322 (2)	171 (0)	349 (1)	176 (0)
MW (SD)	306,6 (89,4)	308,1 (84,3)	292,4 (81,3)	293,9 (85,4)
SES-CD				
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
MW (SD)	15,2 (7,8)	14,9 (7,8)	13,7 (7,3)	13,6 (7,0)
Dauer des MC, Jahre				
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
MW (SD)	12,1 (9,5)	10,9 (8,0)	9,3 (9,5)	8,1 (8,0)
FC, mg/kg				
n (fehlende)	298 (26)	159 (12)	319 (31)	161 (15)
MW (SD)	2.286,6 (3.880,4)	2.184,7 (3.148,3)	2.170,2 (3.991,7)	1.792,1 (2.773,8)

Merkmal	U-EXCEED		U-EXCEL	
	Upadacitinib 45 mg N = 324	Placebo N = 171	Upadacitinib 45 mg N = 350	Placebo N = 176
FC, n (%)				
≤ 250 mg/kg	57 (19,1)	22 (13,8)	67 (21,0)	41 (25,5)
> 250 mg/kg	241 (80,9)	137 (86,2)	252 (79,0)	120 (74,5)
hs-CRP, mg/l				
n (fehlende)	319 (5)	163 (8)	341 (9)	176 (0)
MW (SD)	20,9 (26,0)	19,0 (24,0)	16,0 (20,5)	16,2 (22,1)
Ableitungsfisteln, n (%)				
n (fehlende)	323 (1)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
ja	27 (8,4)	16 (9,4)	17 (4,9)	6 (3,4)
nein	296 (91,6)	155 (90,6)	333 (95,1)	170 (96,6)
Nichtableitungsfisteln, n (%)				
n (fehlende)	323 (1)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
ja	31 (9,6)	16 (9,4)	25 (7,1)	13 (7,4)
nein	292 (90,4)	155 (90,6)	325 (92,9)	163 (92,6)
Analfissuren, n (%)				
n (fehlende)	323 (1)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
ja	18 (5,6)	11 (6,4)	17 (4,9)	8 (4,5)
nein	305 (94,4)	160 (93,6)	333 (95,1)	168 (95,5)
Lokalisierung des MC anhand des SES-CD, n (%)				
Colon	112 (34,6)	68 (39,8)	121 (34,6)	57 (32,4)
Ileum	48 (14,8)	23 (13,5)	58 (16,6)	27 (15,3)
Ileocolon	164 (50,6)	80 (46,8)	171 (48,9)	92 (52,3)
Extraintestinale Manifestation, n (%)				
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
ja	131 (40,4)	60 (35,1)	151 (43,1)	78 (44,3)
nein	193 (59,6)	111 (64,9)	199 (56,9)	98 (55,7)
Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:				
Vorangegangene Verwendung von Biologika, n (%)^a				
bioerfahren	324 (100,0)	171 (100,0)	161 (46,0)	78 (44,3)
bionaiv	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	189 (54,0)	98 (55,7)

Merkmal	U-EXCEED		U-EXCEL	
	Upadacitinib 45 mg N = 324	Placebo N = 171	Upadacitinib 45 mg N = 350	Placebo N = 176
Vorangegangene Exposition gegenüber einer Biologika-Therapie bei bionativen Patienten, n (%)^a				
n (bionativ)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	189	98
ja	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	16 (8,5)	9 (9,2)
nein	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	173 (91,5)	89 (90,8)
Vorangegangene fehlgeschlagene Biologika-Therapie bei bioerfahrenen Patienten, n (%)				
n (bioerfahren)	324	171	161	78
1 ^b	126 (38,9)	68 (39,8)	58 (36,0)	28 (35,9)
2	92 (28,4)	55 (32,2)	52 (32,3)	24 (30,8)
≥ 3	106 (32,7)	48 (28,1)	51 (31,7)	26 (33,3)
Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren bei bioerfahrenen Patienten, n (%)				
n (bioerfahren)	324	171	161	78
ja	308 (95,1)	164 (95,5)	157 (97,5)	75 (96,2)
nein	16 (4,9)	7 (4,1)	4 (2,5)	3 (3,8)
Behandlung mit Kortikosteroiden zur Behandlung von MC zu Baseline, n (%)				
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
ja	108 (33,3)	60 (35,1)	126 (36,0)	64 (36,4)
nein	216 (66,7)	111 (64,9)	224 (64,0)	112 (63,6)
Behandlung mit Immunsuppressiva zur Behandlung von MC zu Baseline, n (%)				
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)
ja	24 (7,4)	13 (7,6)	13 (3,7)	3 (1,7)
nein	300 (92,6)	158 (92,4)	337 (96,3)	173 (98,3)

Merkmal	U-EXCEED		U-EXCEL	
	Upadacitinib 45 mg N = 324	Placebo N = 171	Upadacitinib 45 mg N = 350	Placebo N = 176
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set				
a: In der Studie U-EXCEED sind nur bioerfahrene Patienten eingeschlossen.				
b: In der Studie U-EXCEED wurde statt $1 \leq 1$ erhoben.				
AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FC: Fäkales Calprotectin; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; MC: Morbus Crohn; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor				

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Erhaltungsstudie RCT U-ENDURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	U-ENDURE		
	Upadacitinib 15 mg N = 169	Upadacitinib 30 mg N = 168	Placebo N = 165
Geschlecht			
männlich	102 (60,4)	93 (55,4)	88 (53,3)
weiblich	67 (39,6)	75 (44,6)	77 (46,7)
Alter, Jahre			
n (fehlende)	169 (0)	168 (0)	165 (0)
MW (SD)	38,1 (13,5)	37,0 (13,3)	38,1 (13,0)
Alter, n (%)			
≥ 18 – < 40 Jahre	102 (60,4)	101 (60,1)	97 (58,8)
≥ 40 – < 65 Jahre	62 (36,7)	60 (35,7)	62 (37,6)
≥ 65 Jahre	5 (3,0)	7 (4,2)	6 (3,6)
Gewicht, kg			
n (fehlende)	169 (0)	168 (0)	165 (0)
MW (SD)	71,1 (20,6)	69,7 (20,5)	71,0 (21,0)
BMI, kg/m²			
n (fehlende)	169 (0)	168 (0)	165 (0)
MW (SD)	24,1 (6,0)	24,2 (6,6)	24,6 (6,6)
BMI, n (%)			
Untergewicht: < 18,5 kg/m ²	32 (18,9)	28 (16,7)	26 (15,8)
Normalgewicht: ≥ 18,5 – < 25 kg/m ²	74 (43,8)	85 (50,6)	76 (46,1)

Merkmal	U-ENDURE		
	Upadacitinib 15 mg N = 169	Upadacitinib 30 mg N = 168	Placebo N = 165
Übergewicht: ≥ 25 – < 30 kg/m ²	26 (15,4)	24 (14,3)	31 (18,8)
Adipös: ≥ 30 kg/m ²	37 (21,9)	31 (18,5)	32 (19,4)
Abstammung, n (%)			
weiß	118 (69,8)	114 (67,9)	119 (72,1)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (3,6)	7 (4,2)	11 (6,7)
amerikanisch-indianisch/ Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiiis/weitere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	43 (25,4)	45 (26,8)	35 (21,2)
multipel	2 (1,2)	2 (1,2)	0
Ethnie, n (%)			
Hispanoamerikaner/Latino	11 (6,5)	13 (7,7)	9 (5,5)
Nichthispanoamerikaner/ Nichtlatino	158 (93,5)	155 (92,3)	156 (94,5)
Region, n (%)			
Nordamerika	62 (36,7)	59 (35,1)	62 (37,6)
Süd-/Mittelamerika	2 (1,2)	5 (3,0)	5 (3,0)
Westeuropa	35 (20,7)	35 (20,8)	27 (16,4)
Osteuropa	15 (8,9)	16 (9,5)	20 (12,1)
Asien	41 (24,3)	42 (25,0)	34 (20,6)
andere	14 (8,3)	11 (6,5)	17 (10,3)
Raucherstatus, n (%)			
Raucher	31 (18,3)	32 (19,0)	32 (19,4)
Ex-Raucher	36 (21,3)	25 (14,9)	29 (17,6)
Nichtraucher	102 (60,4)	110 (65,5)	104 (63,0)
unbekannt	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Alkoholkonsum, n (%)			
momentan	71 (42,0)	70 (41,7)	57 (34,5)
früher	15 (8,9)	17 (10,1)	15 (9,1)
nie	83 (49,1)	79 (47,0)	93 (56,4)
unbekannt	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)

Merkmal	U-ENDURE		
	Upadacitinib 15 mg N = 169	Upadacitinib 30 mg N = 168	Placebo N = 165
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set			
BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Erhaltungsstudie RCT U-ENDURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	U-ENDURE		
	Upadacitinib 15 mg N = 169	Upadacitinib 30 mg N = 168	Placebo N = 165
IBDQ-Gesamtscore			
n (fehlende)	167 (2)	164 (4)	161 (4)
MW (SD)	121,8 (33,9)	120,1 (30,9)	117,3 (34,8)
IBDQ-Subscores			
IBDQ-Domäne Darmsymptome			
n (fehlende)	167 (2)	164 (4)	161 (4)
MW (SD)	38,7 (10,4)	37,4 (10,0)	37,7 (10,4)
IBDQ-Domäne systemische Symptome			
n (fehlende)	167 (2)	164 (4)	161 (4)
MW (SD)	15,7 (6,0)	15,5 (5,5)	15,1 (5,7)
IBDQ-Domäne emotionale Funktion			
n (fehlende)	167 (2)	164 (4)	161 (4)
MW (SD)	47,5 (14,2)	47,8 (12,9)	46,2 (17,8)
IBDQ-Domäne Sozialfunktion			
n (fehlende)	167 (2)	164 (4)	161 (4)
MW (SD)	20,0 (7,8)	19,4 (7,1)	18,4 (7,3)
SF-Tagesdurchschnitt			
n (fehlende)	168 (1)	168 (0)	165 (0)
MW (SD)	5,4 (3,3)	5,5 (2,8)	5,6 (2,8)
AP-Tagesdurchschnitt			
n (fehlende)	168 (1)	168 (0)	165 (0)
MW (SD)	1,8 (0,7)	1,9 (0,6)	1,9 (0,7)

Merkmal	U-ENDURE		
	Upadacitinib 15 mg N = 169	Upadacitinib 30 mg N = 168	Placebo N = 165
CDAI			
n (fehlende)	168 (1)	168 (0)	164 (1)
MW (SD)	300,8 (90,8)	312,1 (75,4)	308,4 (82,3)
SES-CD			
n (fehlende)	169 (0)	168 (0)	165 (0)
MW (SD)	15,8 (7,6)	15,5 (8,1)	14,8 (7,7)
Dauer des MC, Jahre			
n (fehlende)	169 (0)	168 (0)	165 (0)
MW (SD)	10,6 (8,9)	9,3 (8,4)	10,3 (9,0)
FC, mg/kg			
n (fehlende)	151 (18)	148 (20)	156 (9)
MW (SD)	3.200,5 (5.315,4)	2.663,3 (4.321,0)	1.866,8 (2.655,8)
FC, n (%)			
≤ 250 mg/kg	17 (11,3)	26 (17,6)	33 (21,2)
> 250 mg/kg	134 (88,7)	122 (82,4)	123 (78,8)
hs-CRP, mg/l			
n (fehlende)	164 (5)	164 (4)	162 (3)
MW (SD)	19,5 (23,0)	20,6 (26,1)	19,3 (24,5)
Ableitungsfisteln, n (%)			
n (fehlende)	168 (1)	168 (0)	165 (0)
ja	17 (10,1)	11 (6,5)	8 (4,8)
nein	151 (89,9)	157 (93,5)	157 (95,2)
Nichtableitungsfisteln, n (%)			
n (fehlende)	168 (1)	168 (0)	165 (0)
ja	20 (11,9)	8 (4,8)	17 (10,3)
nein	148 (88,1)	160 (95,2)	148 (89,7)
Analfissuren, n (%)			
n (fehlende)	168 (1)	168 (0)	165 (0)
ja	12 (7,1)	8 (4,8)	10 (6,1)
nein	156 (92,9)	160 (95,2)	155 (93,9)
Lokalisierung des MC anhand des SES-CD, n (%)			
Colon	62 (36,7)	70 (41,7)	67 (40,6)
Ileum	22 (13,0)	20 (11,9)	24 (14,5)
Ileocolon	85 (50,3)	78 (46,4)	74 (44,8)

Merkmal	U-ENDURE		
	Upadacitinib 15 mg N = 169	Upadacitinib 30 mg N = 168	Placebo N = 165
Extraintestinale Manifestation, n (%)			
n (fehlende)	169 (0)	168 (0)	165 (0)
ja	61 (36,1)	73 (43,5)	66 (40,0)
nein	108 (63,9)	95 (56,5)	99 (60,0)
Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:			
Vorangegangene Verwendung von Biologika, n (%)			
bioerfahren	124 (73,4)	127 (75,6)	126 (76,4)
bionaiv	45 (26,6)	41 (24,4)	39 (23,6)
Vorangegangene Exposition gegenüber einer Biologika-Therapie bei bionaiven Patienten, n (%)			
n (bionaiv)	45	41	39
ja	5 (11,1)	6 (14,6)	0 (0,0)
nein	40 (88,9)	35 (85,4)	39 (100,0)
Vorangegangene fehlgeschlagene Biologika-Therapie bei bioerfahrenen Patienten, n (%)			
n (bioerfahren)	124	127	126
1	52 (41,9)	43 (33,9)	52 (41,3)
2	31 (25,0)	35 (27,6)	32 (25,4)
≥ 3	41 (33,1)	49 (38,6)	42 (33,3)
Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren bei bioerfahrenen Patienten, n (%)			
n (bioerfahren)	124	127	126
ja	117 (94,4)	123 (96,9)	118 (93,7)
nein	7 (5,6)	4 (3,1)	8 (6,3)
Behandlung mit Kortikosteroiden zur Behandlung von MC zu Baseline, n (%)			
n (fehlende)	169 (0)	168 (0)	165 (0)
ja	63 (37,3)	63 (37,5)	61 (37,0)
nein	106 (62,7)	105 (62,5)	104 (63,0)

Merkmal	U-ENDURE		
	Upadacitinib 15 mg N = 169	Upadacitinib 30 mg N = 168	Placebo N = 165
Behandlung mit Immunsuppressiva zur Behandlung von MC zu Baseline, n (%)			
n (fehlende)	169 (0)	168 (0)	165 (0)
ja	5 (3,0)	9 (5,4)	11 (6,7)
nein	164 (97,0)	159 (94,6)	154 (93,3)
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FC: Fäkales Calprotectin; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; MC: Morbus Crohn; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor			

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

Tabelle 4-17: Behandlungsdauer (Tagen) in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie RCT U-ENDURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	U-EXCEED		U-EXCEL		U-ENDURE		
	Upadacitinib 45 mg N = 324	Placebo N = 171	Upadacitinib 45 mg N = 350	Placebo N = 176	Upadacitinib 15 mg N = 221	Upadacitinib 30 mg N = 229	Placebo N = 223
n (fehlende)	324 (0)	171 (0)	350 (0)	176 (0)	221 (0)	229 (0)	223 (0)
MW (SD)	80,9 (15,4)	79,1 (18,5)	82,7 (12,6)	80,3 (15,7)	245,0 (127,7)	265,6 (120,7)	175,2 (124,8)
Median	84,0	84,0	84,0	84,0	288,0	337,0	140,0
Min – Max	1 – 120	3 – 106	4 – 128	8 – 101	9 – 395	8 – 398	4 – 387
Analysepopulation: SA1 Set							
Berechnung Behandlungsdauer:							
U-EXCEED Part 1: Behandlungsdauer = Letzte Dosis – Erste Dosis + 1							
U-EXCEL Part 1: Behandlungsdauer = Letzte Dosis – Erste Dosis + 1							
U-ENDURE Substudie 1 Kohorte 1: Behandlungsdauer = Letzte Dosis (verblindet) – Erste Dosis + 1							
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SA: Safety Analysis; SD: Standardabweichung							

Tabelle 4-18: Patientenstatus in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie RCT U-ENDURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	U-EXCEED		U-EXCEL		U-ENDURE		
	Upadacitinib 45 mg N = 324 n (%)	Placebo N = 171 n (%)	Upadacitinib 45 mg N = 350 n (%)	Placebo N = 176 n (%)	Upadacitinib 15 mg N = 169 n (%)	Upadacitinib 30 mg N = 168 n (%)	Placebo N = 165 n (%)
Patienten mit Abbruch^a der Studienparts							
Insgesamt	33 (10,2)	22 (12,9)	20 (5,7)	22 (12,5)	20 (11,8)	14 (8,3)	25 (15,2)

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

	U-EXCEED		U-EXCEL		U-ENDURE		
	Upadacitinib 45 mg N = 324 n (%)	Placebo N = 171 n (%)	Upadacitinib 45 mg N = 350 n (%)	Placebo N = 176 n (%)	Upadacitinib 15 mg N = 169 n (%)	Upadacitinib 30 mg N = 168 n (%)	Placebo N = 165 n (%)
UE	17 (5,2)	5 (2,9)	12 (3,4)	8 (4,5)	6 (3,6)	3 (1,8)	4 (2,4)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	8 (2,5)	8 (4,7)	3 (0,9)	6 (3,4)	3 (1,8)	2 (1,2)	1 (0,6)
Lost to follow-up	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	1 (0,6)	0	1 (0,6)
Fehlende Wirksamkeit	4 (1,2)	8 (4,7)	3 (0,9)	8 (4,5)	8 (4,7)	9 (5,4)	16 (9,7)
COVID-19-Infektion	0	0	0	0	0	0	0
COVID-19 logistische Einschränkungen	0	0	0	0	0	0	0
Andere	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,3)	0	2 (1,2)	0	3 (1,8)
Studienpart abgeschlossen	291 (89,8)	149 (87,1)	330 (94,3)	154 (87,5)	126 (74,6)	134 (79,8)	121 (73,3)
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set a: Hauptgrund des Abbruchs COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Studiendesign

Induktionsstudie U-EXCEED

Bei der Studie U-EXCEED (M14-431) handelt es sich um eine randomisierte, parallele, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die unzureichend auf ein Biologikum angesprochen oder dieses nicht vertragen hatten, untersucht. Insgesamt haben ca. 31 % der eingeschlossenen Patienten auf drei oder mehr Biologika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen.

Die Studie U-EXCEED bestand aus drei Parts:

- **Part 1:** Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Induktionsphase (Dauer 12 Wochen)
- **Part 2:** Eine offene, einarmige Induktionsphase (Dauer 12 Wochen)
- **Part 3:** Eine erweiterte Induktionsphase für Patienten, die nicht auf Upadacitinib bzw. Placebo aus Part 1 oder Part 2 angesprochen haben (Dauer 12 Wochen) (Studiendauer nach Beendigung der erweiterten Induktionsphase 24 Wochen). Part 3 war eine 12-wöchige erweiterte Induktionsphase bestehend aus 3 Kohorten:
 - Kohorte 1: Patienten aus Part 1, die Placebo für 12 Wochen erhalten und kein Ansprechen gezeigt haben, erhielten eine doppelblinde Induktionsbehandlung mit 45 mg Upadacitinib für 12 Wochen (bis Woche 24)
 - Kohorte 2: Patienten aus Part 1, die doppelblind 45 mg Upadacitinib für 12 Wochen erhalten und kein klinisches Ansprechen gezeigt haben, erhielten doppelblind 30 mg Upadacitinib für 12 Wochen (bis Woche 24)
 - Kohorte 3: Patienten aus Part 2, die 45 mg Upadacitinib für 12 Wochen in offener Verabreichung erhalten und kein klinisches Ansprechen gezeigt haben, erhielten 30 mg Upadacitinib in offener Verabreichung für 12 Wochen (bis Woche 24).

Im Dossier werden Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu Woche 12 aus Part 1 der Studie U-EXCEED (im Folgenden U-EXCEED) dargestellt. Die eingeschlossenen Patienten sind bioerfahren und gehören zur Population B (Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben). Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus Part 2 und 3 der Studie werden im Dossier nicht dargestellt und nicht weiter beschrieben.

Die Patienten mussten folgende Haupteinschlusskriterien erfüllen, um in die Studie U-EXCEED eingeschlossen zu werden:

- Frauen und Männer im Alter von $\geq 18 - \leq 75$ Jahren

- Bestätigte Diagnose mindestens 3 Monate vor Baseline
- Mittelschwerer bis schwerer aktiver MC
- SES-CD ≥ 6 bei Erkrankung des Ileum-Colon oder Colon; SES-CD ≥ 4 bei einer isolierten Erkrankung des Ileum
- SF-Tagesdurchschnitt ≥ 4 und/oder AP-Tagesdurchschnitt ≥ 2 zu Baseline
- Patienten, die auf eine Biologika-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Es wurden 495 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. Die Patienten erhielten entweder doppelblind einmal täglich 45 mg Upadacitinib peroral (N = 324) oder einmal täglich peroral Placebo (N = 171) für eine 12-wöchige Induktionsphase. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja oder nein), dem Schweregrad der endoskopischen Erkrankung (SES-CD < 15 oder ≥ 15) und der Anzahl der vorherigen Biologika (> 1 oder ≤ 1). Patienten aus Part 1 (zu Woche 12), Part 2 (zu Woche 12) oder Part 3 Kohorte 1 (zu Woche 24), die auf Upadacitinib angesprochen haben, wurden in die Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) eingeschlossen. Patienten aus Part 1 oder Part 2, die kein klinisches Ansprechen zu Woche 12 gezeigt haben, konnten an Part 3, einer erweiterten Induktionsphase mit 12 Wochen verlängertem Behandlungszeitraum, teilnehmen (Kohorte 2 oder 3). Ein klinisches Ansprechen auf eine Behandlung mit Upadacitinib wurde dabei definiert als $\geq 30\%$ Abnahme der SF und/oder $\geq 30\%$ Rückgang der durchschnittlichen täglichen AP (beides nicht schlechter als zu Baseline). Eine Besonderheit im Studiendesign stellt das frühe Absetzen von Kortikosteroiden dar. Bereits zu Woche 4 war bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn ein schrittweises Ausschleichen der Medikation gemäß einem definierten Zeitplan vorgesehen. Das Ausschleichen musste laut Studienprotokoll bis spätestens in Woche 11 beendet sein. Wenn Patienten die verringerte Kortikosteroiddosis nicht vertragen, konnte das Tapering beendet werden oder die Kortikosteroiddosis wieder auf die Baseline-Dosis erhöht werden bis Woche 10. Eine Erhöhung der Dosis zwischen Woche 10 und 12 war nicht erlaubt.

Induktionsstudie U-EXCEL

Bei der Studie U-EXCEL (M14-433) handelt es sich um eine randomisierte, parallele, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Upadacitinib gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC untersucht. In die Studie sind bionative und bioerfahrene Patienten eingeschlossen. Zu den bionativen Patienten zählen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder zuvor ein Biologikum für maximal 1 Jahr erhalten haben und die Therapie aus anderen Gründen als unzureichendes Ansprechen oder Intoleranz abgesetzt haben. Die bioerfahrenen Patienten haben auf ein Biologikum unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen.

Die Studie U-EXCEL bestand aus zwei Parts:

- **Part 1:** Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Induktionsphase (Dauer 12 Wochen)
- **Part 2:** Eine erweiterte Induktionsphase für Patienten, die nicht auf Upadacitinib bzw. Placebo aus Part 1 angesprochen haben (Dauer 12 Wochen) (Studiendauer nach Beendigung der erweiterten Induktionsphase 24 Wochen), bestehend aus 2 Kohorten:
 - Kohorte 1: Patienten aus Part 1, die Placebo für 12 Wochen erhalten und kein klinisches Ansprechen gezeigt haben, erhielten eine doppelblinde Induktionsbehandlung mit 45 mg Upadacitinib für 12 Wochen (bis Woche 24).
 - Kohorte 2: Patienten aus Part 1, die doppelblind 45 mg Upadacitinib für 12 Wochen erhielten und kein klinisches Ansprechen gezeigt haben, erhielten doppelblind 30 mg Upadacitinib für 12 Wochen (bis Woche 24).

Im Dossier werden nur die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus Part 1 der U-EXCEL-Studie (im Folgenden U-EXCEL) dargestellt. Die bionativen Patienten in der Studie entsprechen der vom G-BA definierten Population A (erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben), während die bioerfahrenen Patienten in der Studie der Population B (erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) entsprechen. Im Dossier wird nachfolgend die Gesamtpopulation aus bionativen und bioerfahrenen Patienten aus Part 1 der U-EXCEL-Studie dargestellt. Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus Part 2 der Studie werden im Folgenden nicht weiter beschrieben.

Die Patienten mussten folgende Haupteinschlusskriterien erfüllen, um in die Studie U-EXCEL eingeschlossen zu werden:

- Frauen und Männer im Alter von $\geq 18 - \leq 75$ Jahren
- Bestätigte Diagnose mindestens 3 Monate vor Baseline
- Mittelschwerer bis schwerer aktiver MC
- SES-CD ≥ 6 bei Erkrankung des Ileum-Colon oder Colon; SES-CD ≥ 4 bei einer isolierten Erkrankung des Ileum
- SF-Tagesdurchschnitt ≥ 4 und/oder AP-Tagesdurchschnitt ≥ 2 zu Baseline
- Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder Biologika-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Es wurden 526 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. Die Patienten erhielten entweder doppelblind einmal täglich 45 mg Upadacitinib peroral (N = 350) oder einmal täglich peroral Placebo (N = 176) für eine 12-wöchige Induktionsphase. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja oder nein), dem Schweregrad

der endoskopischen Erkrankung ($SES-CD < 15$ oder ≥ 15) und der Anzahl der vorherigen Biologika (0, 1, > 1). Patienten aus Part 1 (zu Woche 12) oder Part 2 Kohorte 1 (zu Woche 24), die auf Upadacitinib angesprochen haben, wurden in die Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) eingeschlossen. Ein klinisches Ansprechen auf eine Behandlung mit Upadacitinib wurde dabei definiert als $\geq 30\%$ Abnahme der SF und/oder $\geq 30\%$ Rückgang der durchschnittlichen täglichen AP (beides nicht schlechter als Baseline). Eine Besonderheit im Studiendesign stellt das frühe Absetzen von Kortikosteroiden dar. Bereits zu Woche 4 war bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn ein schrittweises Ausschleichen der Medikation gemäß einem definierten Zeitplan vorgesehen. Das Ausschleichen musste bis spätestens in Woche 11 beendet sein. Wenn Patienten die verringerte Kortikosteroiddosis nicht vertrugen, konnte das Tapering beendet werden oder die Kortikosteroiddosis wieder auf die Baseline-Dosis erhöht werden bis Woche 10. Eine Erhöhung der Dosis zwischen Woche 10 und 12 war nicht erlaubt.

Erhaltungsstudie U-ENDURE

Bei der Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von 15 mg und 30 mg Upadacitinib gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die ein klinisches Ansprechen auf Upadacitinib in den Induktionsstudien U-EXCEED (M14-431) oder U-EXCEL (M14-433) gezeigt haben, in der Erhaltungsstudie untersucht. In die Studie sind bionative Patienten aus der Studie U-EXCEL und bioerfahrene Patienten aus den Induktionsstudien U-EXCEL und U-EXCEED eingeschlossen. Zu den bionativen Patienten zählen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder zuvor ein Biologikum für maximal 1 Jahr erhalten haben und die Therapie aus anderen Gründen als unzureichendes Ansprechen oder Intoleranz abgesetzt haben. Die bioerfahrenen Patienten haben auf ein Biologikum unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen.

Die Patienten mussten folgende Haupteinschlusskriterien erfüllen, um in die Studie U-ENDURE eingeschlossen zu werden:

- Patienten, die ein klinisches Ansprechen in den Induktionsstudien U-EXCEED oder U-EXCEL nach Woche 12 oder 24 gezeigt haben:
 - Nach Woche 12: Das klinische Ansprechen wurde in der 12-wöchigen Induktionsbehandlung mit 45 mg Upadacitinib erreicht.
 - Nach Woche 24: Kein klinisches Ansprechen auf eine Placebo-Behandlung (zu Woche 12). Das klinische Ansprechen wurde in der darauffolgenden 12-wöchigen Behandlung mit 45 mg Upadacitinib erreicht.

Die Studie U-ENDURE besteht aus zwei Substudien. Substudie 1 ist eine Erhaltungsstudie mit 52 Wochen Beobachtungszeit, die wiederum aus drei Kohorten besteht. Es erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse zur Substudie 2, da es sich hierbei um eine noch nicht abgeschlossene Langzeitstudie über 240 Wochen handelt.

Im Dossier werden nur Ergebnisse der U-ENDURE-Substudie 1 Kohorte 1 (im Folgenden U-ENDURE) dargestellt (eine kurze Beschreibung der Kohorten 2 und 3 befindet sich in Anhang 4-E). Die eingeschlossenen Patienten sind bionativ und bioerfahren und stellen somit die vom G-BA bestimmten Populationen A und B (Population A: erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben; Population B: Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben) dar.

In der Erhaltungsstudie U-ENDURE wurden Patienten (N = 502) im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Patienten erhielten entweder doppelblind einmal täglich 15 mg Upadacitinib peroral (N = 169), einmal täglich 30 mg Upadacitinib (N = 168) peroral oder einmal täglich peroral Placebo (N = 165) über 52 Wochen. Die Randomisierung wurde nach dem bionativ- und bioerfahren-Status in den Induktionsstudien sowie nach der klinischen Remission (gemäß PRO) und dem endoskopischen Ansprechstatus bei Studienbeginn stratifiziert. In oder nach Woche 4 wurden Patienten, die die Kriterien für unzureichendes Ansprechen erfüllten und eine medizinische Behandlung benötigten, eine Rescue-Therapie mit 30 mg Upadacitinib angeboten, die sie bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit in Anspruch nehmen konnten. Zu Beginn der Erhaltungsstudie (Woche 0) mussten Patienten, die zu Baseline der beiden Induktionsstudien Kortikosteroide einnahmen und das Tapering noch nicht innerhalb der Induktionsstudien abgeschlossen hatten, die Kortikosteroide nach vorgegebenem Absetzplan reduzieren. Spätestens in Woche 11 sollte bei allen Patienten, die weiterhin in der Studie waren, die Kortikosteroideinnahme abgesetzt sein. Wenn Patienten die verringerte Kortikosteroiddosis nicht vertrugen, konnte das Tapering beendet werden oder die Kortikosteroiddosis wieder auf die Baseline-Dosis der Induktionsstudie erhöht werden. Sollte bei einem Patienten aufgrund eines Verlusts des adäquaten Ansprechens während oder nach dem Tapering medizinisches Eingreifen notwendig sein, konnte bei Erfüllung der Kriterien für inadäquates Ansprechen eine Rescue-Behandlung eingesetzt werden. Mit Ausnahme dieser Rescue-Behandlung war der Beginn einer Therapie mit lokalen oder systemischen Kortikosteroiden während der Studie verboten.

Charakterisierung der Studienpopulation

Induktionsstudien U-EXCEED und U-EXCEL

Über alle berichteten Merkmale bezüglich der demografischen Charakteristika, der krankheitsspezifischen Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte wurden innerhalb der Induktionsstudien U-EXCEED und U-EXCEL keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Erhaltungsstudie U-ENDURE

Über alle berichteten Merkmale bezüglich der demografischen Charakteristika, der krankheitsspezifischen Charakteristika sowie der medizinischen Vorgeschichte wurden

innerhalb der Erhaltungsstudie U-ENDURE keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien U-EXCEED, U-EXCEL und U-ENDURE wurden weltweit, u. a. an deutschen Studienzentren, durchgeführt. Die Studienpopulation über alle Studien hinweg bestand zu ca. 72 % aus weißen Studienteilnehmern (U-EXCEED: 72 %; U-EXCEL: 74 %; U-ENDURE: 70 %). Aufgrund der Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet, wird davon ausgegangen, dass die in den Studien beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität/ Symptomatik ^a	Lebensqualität ^b	Verträglichkeit
U-EXCEED	ja	ja	ja	ja
U-EXCEL	ja	ja	ja	ja
U-ENDURE	ja	ja	ja	ja
a: Umfasst CDAI klinische Remission, steroidfreie klinische Remission, Δ CDAI 100, endoskopisches Ansprechen und endoskopische Remission b: Umfasst den IBDQ CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
U-EXCEED	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.
U-EXCEL	
U-ENDURE	
UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
U-EXCEED U-EXCEL U-ENDURE	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.					
ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

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

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität/Symptomatik – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Klinische Remission – RCT****4.3.1.3.1.2.1.1 CDAI klinische Remission – RCT**

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von CDAI klinische Remission

Studie	Operationalisierung
U-EXCEED U-EXCEL U-ENDURE	<p>Die klinische Remission ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen Leitlinie der ECCO ein zentrales Therapieziel (Abschnitt 4.2.5.2) und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des validen und weit verbreiteten CDAI beschrieben.</p> <p>Es handelt sich bei der klinischen Remission um einen sekundären Endpunkt für die Zulassung bei der EMA und um einen koprimären Endpunkt bei der FDA. Der CDAI basiert auf acht klinischen Variablen, die patientenberichtete Symptome (Stuhlfrequenz, abdominaler Schmerz, Allgemeinbefinden), ärztliche Befunde (Komplikationen, abdominelle Resistenzen), Untersuchungen (Hämatokrit, Körpergewicht) sowie Medikamentennutzung (Antidiarrhoika) umfassen. Für jede der acht Variablen werden Punkte vergeben und zur Berechnung des Gesamt-CDAI werden diese mit spezifischen Koeffizienten multipliziert und anschließend summiert. Eine genaue Beschreibung der Berechnung des CDAI kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>Folgende Analysen werden für die Bewertung der klinischen Remission in der Nutzenbewertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) zu Woche 4, 12 und 52 • Anteil der Patienten mit Aufrechterhaltung der klinischen Remission (klinische Remission zu Woche 52 bei Patienten mit klinischer Remission zu Woche 0 der Erhaltung). <p>Die Analysen zur CDAI klinischen Remission zu Woche 4 und 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und Woche 52 (U-ENDURE) basieren auf dem ITT1 Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test mit den entsprechenden Stratifizierungsvariablen. Der Effektschätzer RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurde berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-C ersetzt.</p>
<p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ECCO: European Crohn's and Colitis Organization; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: Food and Drug Administration; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; RD: Risikodifferenz</p>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDAI klinische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für CDAI klinische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase			
Zu Woche 4 (CDAI < 150)			
U-EXCEED [45 mg QD]	96/324 (29,6)	30/171 (17,7)	12,1 [4,7; 19,5] p = 0,0013
U-EXCEL [45 mg QD]	130/350 (37,1)	47/176 (26,7)	10,8 [2,9; 18,6] p = 0,0071
Zu Woche 12 (CDAI < 150)			
U-EXCEED [45 mg QD]	126/324 (38,9)	36/171 (21,1)	17,9 [10,0; 25,8] p < 0,0001

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
U-EXCEL [45 mg QD]	173/350 (49,5)	51/176 (29,1)	20,8 [12,7; 28,8] p < 0,0001
Erhaltungsphase			
Zu Woche 52 (CDAI < 150)			
U-ENDURE [15 mg QD]	63/169 (37,3)	25/165 (15,1)	23,7 [15,2; 32,1] p < 0,0001
U-ENDURE [30 mg QD]	80/168 (47,6)		32,8 [23,9; 41,6] p < 0,0001
Zu Woche 52 (Aufrechterhaltung der klinischen Remission)			
U-ENDURE [15 mg QD]	50/101 (49,5)	20/94 (21,2)	31,6 [19,6; 43,6] p < 0,0001
U-ENDURE [30 mg QD]	60/92 (65,2)		43,4 [31,4; 55,5] p < 0,0001
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set Imputation: NRI-C RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo dar. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; QD: Einmal täglich; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 4, 12 und 52 zeigten sich durchweg positive Effekte in der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo hinsichtlich der klinischen Remission gemessen anhand des CDAI (CDAI < 150). Zum herangezogenen Zeitpunkt 4 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in der Studie U-EXCEED bzw. U-EXCEL (ca. 30 % bzw. 37 %) eine klinische Remission (CDAI < 150) als unter Placebo (ca. 18 % bzw. 27 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-EXCEED: 12,1 [4,7; 19,5]; p = 0,0013; U-EXCEL: 10,8 [2,9; 18,6]; p = 0,0071). Dieser statistisch signifikante Vorteil zu Gunsten von Upadacitinib zeigte sich auch zu Woche 12 (RD [95 %-KI]; p-Wert: U-EXCEED: 17,9 [10,0; 25,8]; p < 0,0001; U-EXCEL: 20,8 [12,7; 28,8]; p < 0,0001). In der Erhaltungsphase zu Woche 52 erreichten statistisch signifikant mehr Patienten mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib einen CDAI < 150 als unter Placebo (15 mg ca. 37 % bzw. 30 mg 48 % bzw. Placebo 15 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-ENDURE 15 mg: 23,7 [15,2; 32,1]; p < 0,0001; U-ENDURE 30 mg: 32,8 [23,9; 41,6]; p < 0,0001). Ebenfalls zeigten sich in der Erhaltungsphase zu Woche 52 hinsichtlich der Aufrechterhaltung der

klinischen Remission statistisch signifikante Vorteile unter einer Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib gegenüber Placebo (15 mg ca. 50 % bzw. 30 mg 65 % bzw. Placebo 21 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-ENDURE 15 mg: 31,6 [19,6; 43,6]; $p < 0,0001$; U-ENDURE 30 mg: 43,4 [31,4; 55,5]; $p < 0,0001$).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Induktionsstudien verzichtet.

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

4.3.1.3.1.2 Steroidfreie klinische Remission – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von steroidfreier klinischer Remission

Studie	Operationalisierung
U-EXCEED U-EXCEL U-ENDURE	<p>Die steroidfreie klinische Remission ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von MC-Patienten und wird in klinischen Studien regelmäßig als Endpunkt erhoben (Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Folgende Analysen werden für die steroidfreie klinische Remission in der Nutzenbewertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 12 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline • Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC für mindestens 90 Tage vor Woche 52 und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 52 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline der Induktion. <p>Die Analyse zum Anteil der Patienten mit steroidfreier klinischer Remission zu Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und Woche 52 (U-ENDURE) basiert auf dem ITT1 Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test mit den entsprechenden Stratifizierungsvariablen. Der Effektschätzer RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurde berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-C ersetzt.</p>
<p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; RD: Risikodifferenz</p>	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für steroidfreie klinische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für steroidfreie klinische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase			
Zu Woche 12 (Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 12 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline)			
U-EXCEED [45 mg QD]	37/108 (34,3)	7/60 (11,7)	22,5 [11,1; 34,0] p = 0,0001
U-EXCEL [45 mg QD]	54/126 (42,9)	10/64 (15,7)	27,7 [15,7; 39,8] p < 0,0001

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Erhaltungsphase			
Zu Woche 52 (Anteil der Patienten nach Absetzen der Kortikosteroide zur Behandlung von MC für mindestens 90 Tage vor Woche 52 und Erreichen einer klinischen Remission nach CDAI zu Woche 52 bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline der Induktion)			
U-ENDURE [15 mg QD]	25/63 (39,7)	3/61 (4,9)	35,4 [23,3; 47,5] p < 0,0001
U-ENDURE [30 mg QD]	25/63 (39,7)		32,3 [20,1; 44,5] p < 0,0001
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set Imputation: NRI-C RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo dar. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; QD: Einmal täglich; RD: Risikodifferenz			

Eine Besonderheit im Studiendesign stellte das frühe Absetzen von Kortikosteroiden dar. Bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn war ein schrittweises Ausschleichen der Medikation gemäß einem definierten Zeitplan zu Woche 4 (U-EXCEED und U-EXCEL) bzw. zu Studienbeginn (U-ENDURE) vorgesehen. Das Ausschleichen musste jeweils bis spätestens in Woche 11 beendet sein. Innerhalb der Induktionsstudien konnte das Tapering beendet werden oder die Kortikosteroiddosis wieder auf die Baseline-Dosis bis Woche 10 erhöht werden, wenn Patienten die verringerte Kortikosteroiddosis nicht vertragen haben. Eine Erhöhung der Dosis zwischen Woche 10 und 12 war nicht erlaubt. Zu Beginn der Erhaltungsstudie (Woche 0) mussten Patienten, die zu Baseline der beiden Induktionsstudien Kortikosteroide einnahmen und das Tapering noch nicht innerhalb der Induktionsstudien abgeschlossen hatten, die Kortikosteroide nach vorgegebenem Absetzplan reduzieren. Bei den Patienten, die zu Studienbeginn Kortikosteroide eingenommen hatten, zeigten sich zu Woche 12 und 52 positive Effekte in der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo hinsichtlich der steroidfreien klinischen Remission. Zum herangezogenen Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in der Studie U-EXCEED bzw. U-EXCEL (ca. 34 % bzw. 43 %) eine steroidfreie klinische Remission als unter Placebo (ca. 12 % bzw. 16 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-EXCEED: 22,5 [11,1; 34,0]; p = 0,0001; U-EXCEL: 27,7 [15,7; 39,8]; p < 0,0001). Dieser Effekt konnte auch in der Erhaltungsphase zu Woche 52 gezeigt werden. Zum herangezogenen Zeitpunkt 52 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib in der Studie U-ENDURE (jeweils ca. 40 %) eine steroidfreie klinische Remission als unter Placebo

(ca. 5 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-ENDURE 15 mg: 35,4 [23,3; 47,5]; $p < 0,0001$; U-ENDURE 30 mg: 32,3 [20,1; 44,5]; $p < 0,0001$).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Induktionsstudien verzichtet.

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

4.3.1.3.1.2.2 Klinisches Ansprechen/Symptomatik**4.3.1.3.1.2.2.1 Δ CDAI 100 – RCT**

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Δ CDAI 100

Studie	Operationalisierung
U-EXCEED U-EXCEL U-ENDURE	<p>Das klinische Ansprechen ist gemäß STRIDE-Empfehlungen ein kurzfristiges Therapieziel (Abschnitt 4.2.5.2) und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des validen und weit verbreiteten CDAI beschrieben.</p> <p>Der CDAI basiert auf acht klinischen Variablen, die patientenberichtete Symptome (Stuhlfrequenz, abdominaler Schmerz, Allgemeinbefinden), ärztliche Befunde (Komplikationen, abdominale Resistenzen), Untersuchungen (Hämatokrit, Körpergewicht) sowie Medikamentennutzung (Antidiarrhoika) umfassen. Für jede der acht Variablen werden Punkte vergeben und zur Berechnung des Gesamt-CDAI werden diese mit spezifischen Koeffizienten multipliziert und anschließend summiert. Eine genaue Beschreibung der Berechnung des CDAI kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für das klinische Ansprechen eine Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte herangezogen (ΔCDAI 100).</p> <p>Folgende Analyse wird dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 2, 12 und 52. <p>Die Analyse zum Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (Verbesserung des CDAI von ≥ 100 Punkten) zu Woche 2 und 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und Woche 52 (U-ENDURE) basiert auf dem ITT1 Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test mit den entsprechenden Stratifizierungsvariablen. Die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurde berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-C ersetzt.</p>
<p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; RD: Risikodifferenz; STRIDE: Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease</p>	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Δ CDAI 100 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Δ CDAI 100 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Δ CDAI 100 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase			
Zu Woche 2			
U-EXCEED [45 mg QD]	107/324 (33,2)	21/171 (12,4)	20,7 [13,7; 27,8] p < 0,0001
U-EXCEL [45 mg QD]	113/350 (32,2)	36/176 (20,4)	11,7 [4,2; 19,2] p = 0,0022
Zu Woche 12			
U-EXCEED [45 mg QD]	164/324 (50,5)	47/171 (27,5)	22,8 [14,4; 31,2] p < 0,0001
U-EXCEL [45 mg QD]	198/350 (56,6)	66/176 (37,3)	19,8 [11,3; 28,4] p < 0,0001

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Erhaltungsphase			
Zu Woche 52			
U-ENDURE [15 mg QD]	70/169 (41,4)	25/165 (15,2)	27,1 [18,3; 35,8] p < 0,0001
U-ENDURE [30 mg QD]	86/168 (51,2)		36,4 [27,5; 45,2] p < 0,0001
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set. Imputation: NRI-C RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo dar. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; QD: Einmal täglich; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 2, 12 und 52 zeigten sich durchweg positive Effekte in der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo hinsichtlich des klinischen Ansprechens gemessen an der Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte (Δ CDAI 100). Zum herangezogenen Zeitpunkt 2 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in der Studie U-EXCEED bzw. U-EXCEL (ca. 33 % bzw. 32 %) ein klinisches Ansprechen (Δ CDAI 100) als unter Placebo (ca. 12 % bzw. 20 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-EXCEED: 20,7 [13,7; 27,8]; p < 0,0001; U-EXCEL: 11,7 [4,2; 19,2]; p = 0,0022). Dieser statistisch signifikante Vorteil zu Gunsten von Upadacitinib zeigte sich auch zu Woche 12 (RD [95 %-KI]; p-Wert: U-EXCEED: 22,8 [14,4; 31,2]; p < 0,0001; U-EXCEL: 19,8 [11,3; 28,4]; p < 0,0001). In der Erhaltungsphase zu Woche 52 erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter einer Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib gegenüber Placebo den Δ CDAI 100 (15 mg ca. 41 % bzw. 30 mg 51 % bzw. Placebo 15 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-ENDURE 15 mg: 27,1 [18,3; 35,8]; p < 0,0001; U-ENDURE 30 mg: 36,4 [27,5; 45,2]; p < 0,0001).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Induktionsstudien verzichtet.

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

4.3.1.3.1.2.3 Mukosaheilung – RCT

4.3.1.3.1.2.3.1 Endoskopisches Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von endoskopischem Ansprechen

Studie	Operationalisierung
U-EXCEED U-EXCEL U-ENDURE	<p>Das endoskopische Ansprechen wird zusammen mit der endoskopischen Remission zur Beurteilung der Mukosaheilung herangezogen. Die Mukosaheilung ist gemäß STRIDE-Initiative ein langfristiges Therapieziel für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen. Die europäische Leitlinie der ECCO unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt bei MC-Patienten die Erhebung der Mukosaheilung im Therapie- und Krankheitsverlauf (Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Es handelt sich beim endoskopischen Ansprechen um einen koprimären Endpunkt für die Zulassung bei der EMA bzw. FDA. Das endoskopische Ansprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des reproduzierbaren und validen SES-CD beschrieben. Der SES-CD basiert auf der Beurteilung fünf definierter Darmsegmente (Ileum, Colon rechts, Colon transversal, Colon links und Rektum) bei denen das Vorhandensein von Ulzerationen, ulzerierter Oberfläche, entzündeter Oberfläche sowie Stenosen, jeweils bezogen auf das jeweilige Darmsegment, beurteilt werden. Eine Graduierung der pathologischen Veränderungen erfolgt über eine Skala von 0 – 3. Eine genaue Beschreibung kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für das endoskopische Ansprechen eine Verringerung des SES-CD um > 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline (bzw. für Patienten mit einem Baseline-SES-CD von 4 eine Reduktion von mindestens 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline) herangezogen.</p> <p>Folgende Analyse wird dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit endoskopischem Ansprechen zu Woche 12 und 52. <p>Die Analyse zum Anteil der Patienten mit endoskopischem Ansprechen zu Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und Woche 52 (U-ENDURE) basiert auf dem ITT1 Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test mit den entsprechenden Stratifizierungsvariablen. Die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurde berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-C ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ECCO: European Crohn's and Colitis Organization; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: Food and Drug Administration; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; RD: Risikodifferenz; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; STRIDE: Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease</p>	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für endoskopisches Ansprechen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für endoskopisches Ansprechen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase			
Zu Woche 12			
U-EXCEED [45 mg QD]	112/324 (34,6)	6/171 (3,5)	31,2 [25,5; 37,0] p < 0,0001

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
U-EXCEL [45 mg QD]	159/350 (45,5)	23/176 (13,1)	33,0 [26,2; 39,9] p < 0,0001
Erhaltungsphase			
Zu Woche 52			
U-ENDURE [15 mg QD]	47/169 (27,6)	12/165 (7,3)	21,0 [13,6; 28,4] p < 0,0001
U-ENDURE [30 mg QD]	67/168 (40,1)		33,7 [26,0; 41,3] p < 0,0001
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set. Imputation: NRI-C. RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; QD: Einmal täglich; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich positive Effekte in der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo hinsichtlich des endoskopischen Ansprechens. Zum herangezogenen Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in der Studie U-EXCEED bzw. U-EXCEL (ca. 35 % bzw. 46 %) ein endoskopisches Ansprechen als unter Placebo (ca. 4 % bzw. 13 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-EXCEED: 31,2 [25,5; 37,0]; p < 0,0001; U-EXCEL: 33,0 [26,2; 39,9]; p < 0,0001). In der Erhaltungsphase zu Woche 52 zeigten sich weiterhin statistisch signifikante Vorteile unter einer Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib gegenüber Placebo mit einem höheren Ansprechen der Patienten unter Upadacitinib als unter Placebo (15 mg ca. 28 % bzw. 30 mg 40 % bzw. Placebo 7 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-ENDURE 15 mg: 21,0 [13,6; 28,4]; p < 0,0001; U-ENDURE 30 mg: 33,7 [26,0; 41,3]; p < 0,0001).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wurde auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Induktionsstudien verzichtet.

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

4.3.1.3.1.2.3.2 Endoskopische Remission – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von endoskopischer Remission

Studie	Operationalisierung
U-EXCEED U-EXCEL U-ENDURE	<p>Die endoskopische Remission wird zusammen mit dem endoskopischen Ansprechen zur Beurteilung der Mukosaheilung herangezogen. Die Mukosaheilung ist gemäß STRIDE-Initiative ein langfristiges Therapieziel für Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen. Die europäische Leitlinie der ECCO unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt bei MC-Patienten die Erhebung der Mukosaheilung im Therapie- und Krankheitsverlauf (Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Die endoskopische Remission wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des reproduzierbaren und validen SES-CD beschrieben. Der SES-CD basiert auf der Beurteilung fünf definierter Darmsegmente (Ileum, Colon rechts, Colon transversal, Colon links und Rektum), bei denen das Vorhandensein von Ulzerationen, ulzerierte Oberfläche, entzündete Oberfläche sowie Stenosen, jeweils bezogen auf das jeweilige Darmsegment, beurteilt werden. Eine Graduierung der pathologischen Veränderungen erfolgt über eine Skala von 0 – 3. Eine genaue Beschreibung kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die endoskopische Remission ($SES-CD \leq 4$ und mindestens eine Reduktion von 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder individuellen Komponente) herangezogen.</p> <p>Folgende Analyse wird dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit endoskopischer Remission zu Woche 12 und 52. <p>Die Analyse zum Anteil der Patienten mit endoskopischer Remission zu Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) basiert auf dem ITT1 Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über einen CMH-Test mit den entsprechenden Stratifizierungsvariablen. Die RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurde berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-C ersetzt.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ECCO: European Crohn's and Colitis Organization; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; RD: Risikodifferenz; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; STRIDE: Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease</p>	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für endoskopische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für endoskopische Remission mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase			
Zu Woche 12			
U-EXCEED [45 mg QD]	62/324 (19,1)	4/171 (2,3)	16,8 [12,0; 21,6] p < 0,0001
U-EXCEL [45 mg QD]	101/350 (28,9)	13/176 (7,4)	21,8 [15,8; 27,8] p < 0,0001

Studie	Upadacitinib	Placebo	Upadacitinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RD [95 %-KI] p-Wert
Erhaltungsphase			
Zu Woche 52			
U-ENDURE [15 mg QD]	32/169 (19,1)	9/165 (5,5)	14,4 [7,7; 21,0] p < 0,0001
U-ENDURE [30 mg QD]	48/168 (28,6)		23,6 [16,1; 31,0] p < 0,0001
Analysepopulation: ITT1 Analysis Set Imputation: NRI-C RD basiert auf einem CMH-Test mit entsprechenden Hauptstratifizierungsvariablen. Eine RD größer Null stellt einen Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo dar. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; QD: Einmal täglich; RD: Risikodifferenz			

Zu Woche 12 und 52 zeigten sich durchweg positive Effekte in der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo hinsichtlich der endoskopischen Remission. Zum herangezogenen Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in der Studie U-EXCEED bzw. U-EXCEL (ca. 19 % bzw. 29 %) eine endoskopische Remission als unter Placebo (ca. 2 % bzw. 7 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-EXCEED: 16,8 [12,0; 21,6]; p < 0,0001; U-EXCEL: 21,8 [15,8; 27,8]; p < 0,0001). In der Erhaltungsphase zu Woche 52 erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter einer Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib gegenüber Placebo eine endoskopische Remission (15 mg ca. 19 % bzw. 30 mg 29 % bzw. Placebo 6 %; RD [95 %-KI]; p-Wert: U-ENDURE 15 mg: 14,4 [7,7; 21,0]; p < 0,0001; U-ENDURE 30 mg: 23,6 [16,1; 31,0]; p < 0,0001).

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Induktionsstudien verzichtet.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) – RCT*

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von IBDQ

Studie	Operationalisierung
U-EXCEED U-EXCEL U-ENDURE	<p>Die Normalisierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von MC-Patienten (Abschnitt 4.2.5.2) und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des IBDQ beschrieben. Der IBDQ ist ein validiertes und etabliertes krankheitsspezifisches Messinstrument für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED (Abschnitt 4.2.5.2) und wird vom Patienten selbst mittels eines elektronischen Systems ausgefüllt.</p> <p>Der IBDQ erfasst vier Domänen mittels 32 Items: Darmsymptome (10 Fragen), Sozialfunktion (5 Fragen), systemische Symptome (5 Fragen) und emotionale Funktion (12 Fragen). Die Berechnung des IBDQ-Gesamtscores ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Folgende Analyse wird dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores zu Woche 12 und 52 gegenüber der Erhebung zu Baseline. <p>Die Analyse zur Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores zu Woche 12(U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE) gegenüber der Erhebung zu Baseline basiert auf dem ITT1 Analysis Set. Die statistischen Analysen für die Veränderungen gegenüber Baseline erfolgten mittels MMRM mit den entsprechenden Stratifizierungsvariablen auf Basis des ITT1 Analysis Set. Die MWD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Es gehen alle beobachteten Daten in die Analyse mit ein und es findet keine Imputation fehlender Werte statt.</p>
<p>CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz</p>	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IBDQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für IBDQ-Gesamtscore mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Base-line MW	Visite MW	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW	Visite MW	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Induktionsphase									
Zu Woche 12									
U-EXCEED [45 mg QD]	280	120,8	166,7	46,0 (2,14)	130	120,2	142,7	21,6 (3,02)	24,3 [17,2; 31,5] p < 0,0001
U-EXCEL [45 mg QD]	304	123,7	168,7	46,3 (1,92)	134	119,4	145,0	24,4 (2,76)	21,8 [15,6; 28,1] p < 0,0001

Studie	Upadacitinib				Placebo				Upadacitinib vs. Placebo
	N	Base-line MW	Visite MW	Δ LS MW (SE)	N	Base-line MW	Visite MW	Δ LS MW (SE)	Differenz Δ [95 %-KI] p-Wert
Erhaltungsphase									
Zu Woche 52									
U-ENDURE [15 mg QD]	78	123,0	184,0	59,3 (3,22)	41	118,4	164,8	46,4 (4,02)	12,9 [4,3; 21,4] p = 0,0033
U-ENDURE [30 mg QD]	94	122,7	187,5	64,5 (3,15)					18,1 [9,8; 26,4] p < 0,0001
Population: ITT1 Analysis Set Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baseline-Wert und den Hauptstratifizierungsfaktoren. Mittelwertdifferenzen größer Null stellen einen Vorteil von Upadacitinib dar. IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; QD: Einmal täglich; SE: Standardfehler									

Zu Woche 12 zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des IBDQ gegenüber Baseline eine größere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den beiden Studien U-EXCEED und U-EXCEL im Upadacitinib-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm (Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert: U-EXCEED: 24,3 [17,2; 31,5]; p < 0,0001; U-EXCEL: 21,8 [15,6; 28,1]; p < 0,0001).

Zum Analysezeitpunkt, 52 Wochen nach Therapiebeginn, zeigte sich in der Betrachtung der mittleren Veränderung des IBDQ gegenüber Baseline eine größere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im 15 mg und 30 mg Upadacitinib-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm (Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert: U-ENDURE 15 mg: 12,9 [4,3; 21,4]; p = 0,0033; U-ENDURE 30 mg: 18,1 [9,8; 26,4]; p < 0,0001).

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Induktionsstudien verzichtet.

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

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
U-EXCEED	Folgende unerwünschte Ereignisse (UE) werden in der Nutzenbewertung dargestellt:
U-EXCEL	<ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamtrate)
U-ENDURE	<ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (Gesamtrate) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führen (Gesamtrate und nach SOC/PT) • UE, die zum Tod führen • UE in $\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm • UE von speziellem Interesse (UESI) jeglichen Schweregrads (Gesamtrate): <p>Im SAP präspezifizierte UESI^a waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende Infektionen • Opportunistische Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes Zoster) • Aktive Tuberkulose • Herpes Zoster • Festgestellte gastrointestinale Perforation • Anämie • Neutropenie • Lymphopenie • Erhöhung der CPK • Hepatische Störung • Nierenfunktionsstörung • Malignität (alle Typen) • Malignität (außer NMSC) • NMSC • Lymphom • Festgestellte kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert) • Festgestellte thrombotische Ereignisse

Studie	Operationalisierung
	<p>UE wurden vom Zeitpunkt der Verabreichung des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben. Nach diesem Zeitraum wurden nur noch spontan gemeldete SUE erfasst (nicht schwerwiegende UE werden nicht erfasst).</p> <p>Folgende Analysen werden für die Nutzenbewertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bis Woche 12 (U-EXCEED und U-EXCEL) und 52 (U-ENDURE). <p>Die Analyse der UE basiert auf dem SA1 Set. Dieses umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt deskriptiv.</p>
	<p>a: Weitere im SAP präspezifizierte UESI in der Studie U-ENDURE, die nicht dargestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere kardiovaskuläre Ereignisse • Unbekannter Todesgrund • Andere Venenthrombosen, • Arterielle thromboembolische Ereignisse (nicht kardial, nicht neurologisch) <p>CPK: Kreatin-Phosphokinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; PT: Preferred Terms; SA: Safety Analysis; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie U-ENDURE

Verträglichkeit	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
UE	221/324 (68,2)	112/171 (65,5)	219/350 (62,6)	103/176 (58,5)	165/221 (74,7)	176/229 (76,9)	169/223 (75,8)
SUE	30/324 (9,3)	17/171 (9,9)	24/350 (6,9)	12/176 (6,8)	26/221 (11,8)	24/229 (10,5)	31/223 (13,9)
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	28/324 (8,6)	20/171 (11,7)	31/350 (8,9)	15/176 (8,5)	28/221 (12,7)	20/229 (8,7)	24/223 (10,8)
UE, die zum Behandlungsabbruch führen	18/324 (5,6)	7/171 (4,1)	15/350 (4,3)	10/176 (5,7)	16/221 (7,2)	13/229 (5,7)	8/223 (3,6)
UE, die zum Tod führen	0/324 (0,0)	0/171 (0,0)	0/350 (0,0)	0/176 (0,0)	0/221 (0,0)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Analysepopulation: SA1 Set CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SA: Safety Analysis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis							

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie U-ENDURE

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	1/221 (0,5)	2/229 (0,9)	0/223 (0,0)
Eisenmangelanämie	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-
Anämie	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	1/221 (0,5)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Neutropenie	-	-	-	-	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9/324 (2,8)	6/171 (3,5)	8/350 (2,3)	7/176 (4,0)	8/221 (3,6)	3/229 (1,3)	4/223 (1,8)
Analfistel	-	-	0/350 (0,0)	1/176 (0,6)	-	-	-
Morbus Crohn	2/324 (0,6)	6/171 (3,5)	6/350 (1,7)	5/176 (2,8)	4/221 (1,8)	1/229 (0,4)	3/223 (1,3)
Darmobstruktion	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Dünndarmobstruktion	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Dünndarmperforation	-	-	-	-	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Darmperforation	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Dickdarmperforation	-	-	0/350 (0,0)	1/176 (0,6)	-	-	-
Dickdarmstenose	-	-	-	-	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Mundulzeration	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-
Abdominalschmerz	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Schmerzen Unterbauch	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Enteroviszzerale Fistel	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Gastrointestinal- blutung	2/324 (0,9)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Übelkeit	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Ileumperforation	-	-	-	-	0/221 (0,0)	0/229 (0,0)	1/223 (0,4)
Ileus	-	-	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Leberfunktion anomal	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-
Leberventhrom- bose	-	-	-	-	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	0/350 (0,0)	1/176 (0,6)	-	-	-
Überempfindlichkeit	-	-	0/350 (0,0)	1/176 (0,6)	-	-	-

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4/324 (1,2)	0/171 (0,0)	0/350 (0,0)	1/176 (0,6)	4/221 (1,8)	0/229 (0,0)	2/223 (0,9)
Osteomyelitis	-	-	0/350 (0,0)	1/176 (0,6)	-	-	-
Analabszess	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Herpes zoster	2/324 (0,6)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Nasopharyngitis	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Wundinfektion	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Abdominelle Infektion	-	-	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Abszess des Darms	-	-	-	-	0/221 (0,0)	0/229 (0,0)	1/223 (0,4)
Pneumonie	-	-	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	1/223 (0,4)

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	-	-	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Untersuchungen	2/324 (0,6)	0/171 (0,0)	2/350 (0,6)	1/176 (0,6)	2/221 (0,9)	2/229 (0,9)	1/223 (0,4)
Alaninaminotrans- ferase erhöht	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Aspartataminotrans- ferase erhöht	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Leberfunktionstest erhöht	-	-	0/350 (0,0)	1/176 (0,6)	-	-	-
Leukozytenzahl erniedrigt	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-
Lymphozytenzahl erniedrigt	-	-	-	-	0/221 (0,0)	0/229 (0,0)	1/223 (0,4)
Blutdruck erhöht	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Hämoglobin erniedrigt	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Herzfrequenz erhöht	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Kreatinin im Blut erhöht	-	-	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Hepatitis B-DNA im Blut erhöht	-	-	-	-	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Mycobacterium tuberculosis Komplex-Test negativ	-	-	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2/324 (0,6)	0/171 (0,0)	3/350 (0,9)	0/176 (0,0)	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Kopfschmerz	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-
Parästhesie	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Parosmie	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-
Geschmacksstörung	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Dysästhesie	-	-	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Psychiatrische Erkrankungen	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-
Panikattacke	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-
Drogenmissbrauch	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	3/324 (0,9)	0/171 (0,0)	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	0/221 (0,0)	2/229 (0,9)	0/223 (0,0)
Purpura	-	-	1/350 (0,3)	0/176 (0,0)	-	-	-
Akne	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	0/221 (0,0)	2/229 (0,9)	0/223 (0,0)
Erythem	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Hauterkrankung	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Herzerkrankungen	0/324 (0,0)	1/171 (0,6)	-	-	-	-	-
Palpitationen	0/324 (0,0)	1/171 (0,6)	-	-	-	-	-
Augenerkrankungen	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Verschwommenes Sehen	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3/324 (0,9)	1/171 (0,6)	-	-	-	-	-
Brustkorbschmerz	1/324 (0,3)	1/171 (0,6)	-	-	-	-	-
Ermüdung	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Generalisierte Ödeme	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Periphere Schwellung	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Elektrolytungleich- gewicht	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2/324 (0,6)	0/171 (0,0)	-	-	0/221 (0,0)	0/229 (0,0)	1/223 (0,4)
Myalgie	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Schmerz in einer Extremität	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Arthritis	-	-	-	-	0/221 (0,0)	0/229 (0,0)	1/223 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2/324 (0,6)	0/171 (0,0)	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
Dyspnoe	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-
Lungenerkrankung	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	-	-	-

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	-	-	-	-	1/221 (0,5)	3/229 (1,3)	0/223 (0,0)
Adenokarzinom des Kolons	-	-	-	-	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Kolonadenom	-	-	-	-	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Invasives lobulaeres Mammakarzinom	-	-	-	-	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Ovarialkarzinom mit Metastasen	-	-	-	-	1/221 (0,5)	0/229 (0,0)	0/223 (0,0)
<p>Analysepopulation: Safety Analysis Set</p> <p>Ein Bindestrich (-) bedeutet, dass in dieser Studie in keinem Arm der Studie bei keinem Patienten ein UE nach dem entsprechenden SOC und PT eingetreten ist. Es werden nur SOC/PT berichtet, die bei mindestens einem Patienten im Verlauf der Studien auftraten.</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für UE \geq 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie U-ENDURE

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Jegliche UE	221/324 (68,2)	112/171 (65,5)	219/350 (62,6)	103/176 (58,5)	165/221 (74,7)	176/229 (76,9)	169/223 (75,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25/324 (7,7)	22/171 (12,9)	31/350 (8,9)	12/176 (6,8)	18/221 (8,1)	24/229 (10,5)	19/223 (8,5)
Fieber	-	-	-	-	7/221 (3,2)	15/229 (6,6)	5/223 (2,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	31/324 (9,6)	14/171 (8,2)	35/350 (10,0)	11/176 (6,3)	18/221 (8,1)	19/229 (8,3)	20/223 (9,0)
Anämie	16/324 (4,9)	10/171 (5,8)	22/350 (6,3)	8/176 (4,5)	7/221 (3,2)	8/229 (3,5)	12/223 (5,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87/324 (26,9)	58/171 (33,9)	84/350 (24,0)	52/176 (29,5)	84/221 (38,0)	70/229 (30,6)	105/223 (47,1)
Abdominalschmerz	10/324 (3,1)	12/171 (7,0)	-	-	-	-	-
Morbus Crohn	19/324 (5,9)	23/171 (13,5)	13/350 (3,7)	18/176 (10,2)	40/221 (18,1)	19/229 (8,3)	57/223 (25,6)

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Übelkeit	-	-	-	-	7/221 (3,2)	8/229 (3,5)	13/223 (5,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	46/324 (14,2)	22/171 (12,9)	59/350 (16,9)	15/176 (8,5)	20/221 (9,0)	38/229 (16,6)	45/223 (20,2)
Akne	-	-	24/350 (6,9)	1/176 (0,6)	3/221 (1,4)	12/229 (5,2)	6/223 (2,7)
Ausschlag	-	-	-	-	5/221 (2,3)	9/229 (3,9)	12/223 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	29/324 (9,0)	12/171 (7,0)	30/350 (8,6)	14/176 (8,0)	18/221 (8,1)	18/229 (7,9)	10/223 (4,5)
Kopfschmerzen	20/324 (6,2)	9/171 (5,3)	-	-	-	-	-
Infektionen und para- sitäre Erkrankungen	109/324 (33,6)	31/171 (18,1)	94/350 (26,9)	32/176 (18,2)	76/221 (34,4)	91/229 (39,7)	66/223 (29,6)
COVID-19	-	-	-	-	11/221 (5,0)	14/229 (6,1)	8/223 (3,6)
Herpes zoster	-	-	-	-	5/221 (2,3)	12/229 (5,2)	4/223 (1,8)

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

SOC/PT	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Infektion der oberen Atemwege	17/324 (5,2)	5/171 (2,9)	-	-	10/221 (4,5)	12/229 (5,2)	8/223 (3,6)
Nasopharyngitis	23/324 (7,1)	5/171 (2,9)	-	-	13/221 (5,9)	8/229 (3,5)	10/223 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28/324 (8,6)	31/171 (18,1)	28/350 (8,0)	19/176 (10,8)	24/221 (10,9)	30/229 (13,1)	27/223 (12,1)
Arthralgie	7/324 (2,2)	11/171 (6,4)	-	-	7/221 (3,2)	15/229 (6,6)	14/223 (6,3)
Analysepopulation: SA1 Set							
Ein Bindestrich (-) bedeutet, dass in dieser Studie in keinem Arm das entsprechende PT mit $\geq 5\%$ auftrat.							
COVID-19: Coronavirus Disease 2019; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SA: Safety Analysis; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis							

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) jeglichen Schweregrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus den Induktionsstudien RCT U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie U-ENDURE

UESI	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Schwerwiegende Infektionen	9/324 (2,8)	3/171 (1,8)	4/350 (1,1)	3/176 (1,7)	7/221 (3,2)	11/229 (4,8)	9/223 (4,0)
Opportunistische Infektionen (außer Tuberkulose und Herpes Zoster)	2/324 (0,6)	0/171 (0,0)	-	-	1/221 (0,5)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)
Herpes Zoster	5/324 (1,5)	0/171 (0,0)	10/350 (2,9)	0/176 (0,0)	6/221 (2,7)	12/229 (5,2)	5/223 (2,2)
Festgestellte gastrointestinale Perforation	1/324 (0,3)	0/171 (0,0)	-	-	1/221 (0,5)	1/229 (0,4)	1/223 (0,4)
Anämie	22/324 (6,8)	11/171 (6,4)	28/350 (8,0)	8/176 (4,5)	12/221 (5,4)	10/229 (4,4)	13/223 (5,8)
Neutropenie	4/324 (1,2)	0/171 (0,0)	9/350 (2,6)	1/176 (0,6)	2/221 (0,9)	5/229 (2,2)	1/223 (0,4)
Lymphopenie	6/324 (1,9)	2/171 (1,2)	5/350 (1,4)	6/176 (3,4)	4/221 (1,8)	9/229 (3,9)	10/223 (4,5)

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

UESI	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
Erhöhung der CPK	9/324 (2,8)	4/171 (2,3)	12/350 (3,4)	0/176 (0,0)	5/221 (2,3)	8/229 (3,5)	3/223 (1,3)
Hepatische Störung	8/324 (2,5)	6/171 (3,5)	10/350 (2,9)	4/176 (2,3)	7/221 (3,2)	11/229 (4,8)	2/223 (0,9)
Nierenfunktionsstörung	2/324 (0,6)	0/171 (0,0)	-	-	0/221 (0,0)	0/229 (0,0)	2/223 (0,9)
Malignität (alle Typen)	-	-	-	-	1/221 (0,5)	2/229 (0,9)	0/223 (0,0)
Malignität (außer NMSC) ^a	-	-	-	-	1/221 (0,5)	2/229 (0,9)	0/223 (0,0)
Festgestellte kardiovaskuläre Ereignisse	-	-	0/350 (0,0)	1/176 (0,6)	-	-	-
Festgestellte thrombotische Ereignisse ^a	-	-	-	-	0/221 (0,0)	1/229 (0,4)	0/223 (0,0)

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

UESI	U-EXCEED (Woche 12)		U-EXCEL (Woche 12)		U-ENDURE (Woche 52)		
	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 45 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Upadacitinib 30 mg	Placebo
	Patienten mit Ereignis n/N (%)						
<p>a: Das Auftreten dieser UESI ist laut Studienunterlagen als unabhängig von der Studienmedikation zu werten. Analysepopulation: SA1 Set Ein Bindestrich (-) bedeutet, dass in dieser Studie in keinem Arm ein Ereignis auftrat. Es werden nur UESI berichtet, die bei mindestens einem Patienten im Verlauf der Studien auftraten. CPK: Kreatin-Phosphokinase; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl von Patienten mit Ereignis; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>							

Ergebnisse für Verträglichkeit (U-EXCEED, U-EXCEL und U-ENDURE, Tabelle 4-43)

Die Gesamtraten jeglicher UE zwischen dem 45 mg Upadacitinib- und dem Placebo-Arm waren in den Induktionsstudien U-EXCEED und U-EXCEL zu Woche 12 vergleichbar (ca. 68 % vs. ca. 66 % bzw. ca. 63 % vs. ca. 59 %). Das Auftreten von schwerwiegenden UE war in der Studie U-EXCEED geringfügig höher als in der Studie U-EXCEL, wobei die jeweiligen Behandlungsarme Upadacitinib und Placebo innerhalb der Studien vergleichbar waren (ca. 9 % vs. ca. 10 % bzw. ca. 7 % vs. ca. 7 %). Die Anzahl schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in den Studien U-EXCEED und U-EXCEL lag mit jeweils ca. 9 % unter der Behandlung mit Upadacitinib bzw. ca. 12 % bzw. 9 % unter Placebo in einem vergleichbaren Rahmen. Das Auftreten von UE, die zum Behandlungsabbruch führen, war in den Studien U-EXCEED und U-EXCEL in beiden Behandlungsarmen jeweils vergleichbar (ca. 6 % vs. ca. 4 % bzw. ca. 4 % vs. ca. 6 %). In keinem der Behandlungsarme traten Todesfälle auf.

Die Gesamtrate jeglicher UE war zwischen dem 15 mg, 30 mg Upadacitinib- und dem Placebo-Arm in der Erhaltungsstudie U-ENDURE zu Woche 52 vergleichbar (ca. 75 % bzw. ca. 77 % bzw. ca. 76 %). Weiterhin war das Auftreten von schwerwiegenden UE in allen Behandlungsarmen vergleichbar (ca. 12 % bzw. ca. 11 % bzw. ca. 14 %). Die Anzahl schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) lag mit ca. 13 % bzw. ca. 9 % im 15 mg bzw. 30 mg Upadacitinib-Arm ähnlich niedrig wie im Placebo-Arm mit ca. 11 %. Das Auftreten von UE, die zum Behandlungsabbruch führten, war in den beiden Upadacitinib-Armen mit ca. 7 % bzw. 6 % geringfügig höher als im Placebo-Arm mit ca. 4 %. In keinem der Behandlungsarme traten Todesfälle auf.

Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (U-EXCEED, U-EXCEL und U-ENDURE, Tabelle 4-44)

Bei Betrachtung der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT sind innerhalb der Studie U-EXCEED alle SOC und PT $\leq 2,8$ % im Upadacitinib-Arm und $\leq 3,5$ % im Placebo-Arm; in der Studie U-EXCEL $\leq 2,3$ % im Upadacitinib-Arm und $\leq 4,0$ % im Placebo-Arm; und in der Studie U-ENDURE $\leq 3,6$ % im Upadacitinib-Arm (15 mg), $\leq 1,3$ % im Upadacitinib-Arm (30 mg) bzw. $\leq 1,8$ % im Placebo-Arm.

Ergebnisse für UE ≥ 5 % der Patienten (U-EXCEED, U-EXCEL und U-ENDURE, Tabelle 4-45)

Hinsichtlich der UE, die mit einem Anteil ≥ 5 % auftraten, war der Anteil der Patienten mit jeglichem UE innerhalb der Studienarme ähnlich (jeweils Upadacitinib-Arm zu Placebo-Arm; zu Woche 12: U-EXCEED: ca. 68 % zu 66 %, U-EXCEL: ca. 63 % zu 59 %, zu Woche 52: U-ENDURE: ca. 75 % [15 mg] bzw. 77 % [30 mg] zu 76 %).

Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) jeglichen Schweregrads (U-EXCEED, U-EXCEL und U-ENDURE, Tabelle 4-46)

Insgesamt waren die bis zum Analysezeitpunkt zu Woche 12 und 52 erfassten UESI in beiden Behandlungsgruppen überwiegend der Kategorie Anämie zuzuordnen. Der Anteil an Patienten mit Anämien im Upadacitinib-Arm war vergleichbar über die Studien hinweg mit dem Anteil im Placebo-Arm. Weitere UESI wurden in geringer Anzahl dokumentiert.

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

Da keine direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber einer der benannten ZVT identifiziert wurden, wird auf die Durchführung einer Meta-Analyse der Induktionsstudien verzichtet.

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

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 4.3.1.3.2.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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

Tabelle 4-47 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: Keine Angabe						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Studie	Quelle
U-EXCEED (M14-431)	Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan, Studienregistereinträgen (62-64)
U-EXCEL (M14-433)	Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan, Studienregistereinträgen (65-67)
U-ENDURE (M14-430)	Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan, Studienregistereinträgen (68-70)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<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 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-53: 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 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Upadacitinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wurden vom G-BA zwei Fragestellungen formuliert.

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Population A, bionäve Patienten).

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Population B, bioerfahrene Patienten).

Es liegen drei zulassungsrelevante, placebokontrollierte Phase-III-Studien vor (1). Da diese Studien aufgrund des fehlenden Vergleichs mit einer ZVT jedoch nicht den G-BA-Anforderungen entsprechen und daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird im Dossier auf die Darstellung der vom G-BA bestimmten Populationen A und B verzichtet. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Upadacitinib wird für die Gesamtpopulation anhand der Induktionsstudien U-EXCEED (M14-431) und U-EXCEL (M14-433), sowie der Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) berichtet (1).

Fragestellung 1 und 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Evidenzstufe

Die vorliegenden Studien U-EXCEED (M14-431), U-EXCEL (M14-433) sowie U-ENDURE (M14-430) sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA). Die Studienpopulation entspricht der Gesamtpopulation aus bionäven und bioerfahrenen Patienten (Population A und B, keine Trennung in Fragestellung 1 und 2).

Studienqualität

Induktionsstudie U-EXCEED

Die Studie U-EXCEED wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, durchgeführt.

Insgesamt wurden 495 Patienten in der Studie U-EXCEED mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: N = 324; Placebo: N = 171). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein interaktives Response Technologie System (IRT), wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein), endoskopischer Krankheitsschwere (SES-CD < 15, ≥ 15) und Anzahl vorangegangener Biologika mit fehlgeschlagenem Ansprechen oder Intoleranz (> 1, ≤ 1). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer (mindestens 12 Wochen bzw. bis alle Patienten den ersten Studienpart abgeschlossen hatten) verblindet. Endpunkte wurden gemäß SAP berichtet und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Patienten aus Part 1 (randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Induktionsphase, Dauer 12 Wochen), Part 2 (offene, einarmige Induktionsphase, Dauer 12 Wochen) oder Part 3 Kohorte 1 (weitere 12 Wochen für Patienten aus Part 1, die Placebo erhalten haben), die auf Upadacitinib angesprochen haben, wurden in die Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) eingeschlossen. Die Studie ist abgeschlossen. Daten liegen entsprechend vor.

Induktionsstudie U-EXCEL

Die Studie U-EXCEL wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, durchgeführt.

Insgesamt wurden 526 Patienten in der Studie U-EXCEL mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib: N = 350; Placebo: N = 176). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein), endoskopischer Krankheitsschwere (SES-CD < 15, ≥ 15) und Anzahl vorangegangener Biologika mit fehlgeschlagenem Ansprechen oder Intoleranz (0, 1, > 1). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer (12 Wochen bzw. bis die Non-Responder im Placebo-Arm aus Part 1 innerhalb Part 2 Kohorte 1 auf Upadacitinib angesprochen haben [24 Wochen]) verblindet. Endpunkte wurden gemäß SAP berichtet und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Die Dauer der Studie (Part 1) betrug 12 Wochen und wurde abhängig vom Ansprechen in Part 2 (weitere 12 Wochen) oder in der Erhaltungsstudie U-ENDURE fortgesetzt. Die Studie ist abgeschlossen. Daten liegen entsprechend vor.

Erhaltungsstudie U-ENDURE

Die Erhaltungsstudie U-ENDURE wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die ein klinisches Ansprechen auf Upadacitinib in den Induktionsstudien U-EXCEED oder U-EXCEL zeigten, durchgeführt.

Insgesamt wurden 502 Patienten in der Studie U-ENDURE mittels einer computergenerierten Randomisierungssequenz in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Upadacitinib 15 mg einmal täglich: N = 169; Upadacitinib 30 mg einmal täglich: N = 168; Placebo: N = 165). Die Zuteilung erfolgte jeweils durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorangegangener Induktionspopulation (U-EXCEL bioerfahren, U-EXCEL bionativ oder U-EXCEED Part 1/Part 3, U-EXCEED Part 2), klinischer Remission (ja, nein) und endoskopischem Ansprechen (ja, nein). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer (mindestens 52 Wochen bzw. bis alle Patienten die Studie abgeschlossen hatten) verblindet. Endpunkte wurden gemäß SAP berichtet und es kann von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden.

Die Studiendauer für die hier berichtete Substudie 1 betrug 52 Wochen. Die Substudie 1 ist abgeschlossen. Daten liegen entsprechend vor.

Validität der herangezogenen Endpunkte

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

Im vorliegenden Modul 4A werden die Wochen 2 (nur der Endpunkt klinisches Ansprechen [Δ CDAI 100] aus den Induktionsstudien), 4 (nur der Endpunkt klinischer Remission [CDAI < 150] aus den Induktionsstudien) sowie 12 und 52 (jeweils alle Endpunkte aus den Induktions- und Erhaltungsstudien) als Analysezeitpunkte dargestellt. Die Studien U-EXCEED (M14-431), U-EXCEL (M14-433) und U-ENDURE (M14-430) sind jeweils placebokontrolliert. Ein Behandlungswechsel war innerhalb dieses Zeitraums nicht vorgesehen, bzw. nur für Patienten aus der Studie U-ENDURE, die in oder nach Woche 4 die Kriterien für unzureichendes Ansprechen erfüllten oder eine medizinische Behandlung benötigten. Für die Beurteilung aller Endpunkte wird aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs zur ZVT kein Zusatznutzen beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau

der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Hintergrund

Upadacitinib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

MC zählt zu den CED und belastet Patienten nicht nur physisch durch Bauchschmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue (3, 4, 6, 71), sondern beeinträchtigt auch die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie die Fähigkeit den Lebensalltag zu bewältigen sehr stark (7).

Der Bedarf an neuen hochwirksamen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil für Patienten mit CED ist hoch (72). Eine MC-Therapie soll neben der Symptomkontrolle auch die Progression der Erkrankung langfristig aufhalten sowie Schädigungen des Darms verhindern (10, 11). Langfristige Therapieziele der verschiedenen Leitlinien umfassen die klinische Remission, Steroidfreiheit, Normalisierung der Lebensqualität und eine Mukosaheilung (3, 15, 17, 18). Die Mukosaheilung wird auch von der deutschen S3-Leitlinie hervorgehoben, da diese mit geringeren Raten von Hospitalisierungen und Operationen sowie einer verminderten Schubhäufigkeit und verbesserten Lebensqualität einhergeht (3, 12-14). Auch die europäische

Leitlinie der ECCO und die IOIBD (STRIDE-Empfehlungen) erkennen die Wichtigkeit der Mukosaheilung für den Therapie- und Krankheitsverlauf an (11, 15, 16).

Die Zulassung von Upadacitinib trägt aufgrund eines neuen Wirkprinzips (JAK-Inhibition) maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei. Anhand randomisierter klinischer Phase-III-Studien wurde gezeigt, dass Upadacitinib für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC eine wirksame Therapie mit gut charakterisiertem Sicherheitsprofil ist. Angesichts des klinischen Ansprechens zu Woche 2 zeigt sich der schnelle Wirkeintritt und somit die rasche Symptomlinderung durch eine Upadacitinib-Behandlung. Die klinische Remission, deren Aufrechterhaltung zu Woche 52 sowie die Mukosaheilung zeigen die anhaltende Kontrolle der Erkrankung durch eine Upadacitinib-Behandlung.

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Upadacitinib wurden für das vorliegende Dossier vom G-BA zwei Fragestellungen definiert (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation (Zielpopulation)			
Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben			
Population A			
1	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Upadacitinib	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
Population B			
2	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Upadacitinib	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
MC: Morbus Crohn; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Für die oben genannten Populationen wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Es liegen zudem keine Studien zu Upadacitinib vor, die für einen adjustierten oder historischen indirekten Vergleich zur ZVT geeignet sind. AbbVie verzichtet daher auf die Durchführung von indirekten Vergleichen. Eine Aussage über einen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der ZVT ist somit für die Zielpopulation sowie für die Population A

(bionative Patienten) und Population B (bioerfahrene Patienten) nicht möglich und ein Zusatznutzen wird entsprechend nicht beansprucht. Daher wird auf eine Darstellung der vom G-BA bestimmten Populationen bionativer und bioerfahrener Patienten im Rahmen des Moduls verzichtet.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib wurde in den placebokontrollierten Induktionsstudien U-EXCEL und U-EXCEED sowie in der placebokontrollierten Erhaltungsstudie U-ENDURE untersucht. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind im vorliegenden Nutzendossier ergänzend dargestellt.

Medizinischer Nutzen von Upadacitinib – Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

Klinische Remission

Eine MC-Therapie soll neben der Symptomkontrolle auch die Progression der Erkrankung langfristig aufhalten und Schädigungen des Darms verhindern (10, 11). Die klinische Remission ist somit ein Haupttherapieziel für die Behandlung des MC und stellt dadurch einen großen patientenrelevanten Vorteil dar (3, 17, 18). Das Erreichen einer klinischen Remission wird anhand des CDAI < 150 und der PRO-Remission gemessen und stellt präspezifizierte koprimäre bzw. sekundäre Endpunkte für die Zulassung der EMA und FDA dar. Die Ergebnisse der PRO-Remission werden innerhalb des Dossiers nicht dargestellt.

Die Ergebnisse zum CDAI < 150 zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Upadacitinibs: Bereits 4 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in der Induktionsstudie U-EXCEED bzw. U-EXCEL (ca. 30 % bzw. 37 %) eine klinische Remission, gemessen am CDAI < 150, als mit Placebo (ca. 18 % bzw. 27 %). Die Ergebnisse der Induktionsstudien zur CDAI klinischen Remission zu Woche 12 bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Upadacitinibs (ca. 39 % bzw. 50 %) gegenüber Placebo (ca. 21 % bzw. 29 %). Der statistisch signifikante Vorteil einer Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib ließ sich gegenüber Placebo auch zu Woche 52 in der Erhaltungsphase feststellen. So erreichten zu Woche 52 statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 15 mg bzw. 30 mg Upadacitinib (ca. 50 % bzw. ca. 65 %) eine Aufrechterhaltung der CDAI klinische Remission als mit Placebo (ca. 21 %).

Die Behandlung mit Upadacitinib führt bei Patienten mit langen, schwerwiegenden Krankheitsverläufen nach sehr kurzer Zeit zu einer umfassenden Krankheitskontrolle und damit einhergehend zu einer nachhaltigen, langanhaltenden klinischen Remission.

Steroidfreie klinische Remission

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC empfehlen die deutsche S3-Leitlinie und die europäische Leitlinie der ECCO den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden zur Induktion von klinischem Ansprechen und Remission (3, 18). Systemische Kortikosteroide zeigen jedoch keine Effektivität in der Remissionserhaltung, führen aber zu schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Langzeittherapie (3, 18). Aufgrund

dieser mitunter gravierenden Nebenwirkungen werden Behandlungsalternativen benötigt, die eine dauerhafte steroidfreie klinische Remission bei MC gewährleisten. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist daher die steroidfreie klinische Remission ein wichtiges langfristiges Therapieziel für die Behandlung von MC-Patienten (3).

In den Induktionsstudien U-EXCEED und U-EXCEL und der Erhaltungsstudie U-ENDURE stellte das im Studiendesign festgelegte frühe Ausschleichen bereits zu Woche 4 von Kortikosteroiden eine Besonderheit dar. Bei den Patienten, die zu Studienbeginn Kortikosteroide eingenommen hatten, zeigten sich zu Woche 12 und 52 positive Effekte in der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo hinsichtlich der steroidfreien klinischen Remission. Zum herangezogenen Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in der Induktionsstudie U-EXCEED bzw. U-EXCEL (ca. 34 % bzw. 43 %) eine steroidfreie klinische Remission als mit Placebo (ca. 12 % bzw. 16 %). In der Erhaltungsphase zu Woche 52 zeigte sich weiterhin der statistisch signifikante Vorteil einer Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo. So erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib (jeweils ca. 40 %) eine steroidfreie klinische Remission als unter Placebo (ca. 5 %).

Die Ergebnisse zur steroidfreien klinischen Remission zeigen deutlich, dass durch eine Upadacitinib-Behandlung eine schnelle und zugleich anhaltende Krankheitskontrolle, ohne den Einsatz von Kortikosteroiden, erreicht wird. Dies stellt eine patientenrelevante Verbesserung dar, da dadurch die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von gravierenden Nebenwirkungen, ausgelöst durch eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden, verringert werden kann.

Klinisches Ansprechen/Symptomatik

Die Belastung der MC-Patienten durch körperliche Symptome, wie Bauchschmerzen, Stuhldrang und Diarrhö, ist sehr hoch. In einer globalen Patientenbefragung mit mehr als 1.360 MC-Patienten gaben mehr als die Hälfte der Patienten an unter diesen Symptomen zu leiden. Für mehr als 50 % der Patienten hatten diese Symptome auch den größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität (6). Die rasche Verringerung dieser Symptome stellt daher einen großen patientenrelevanten Vorteil dar.

Bereits 2 Wochen nach Therapiebeginn zeigten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in den Studien U-EXCEED und U-EXCEL (ca. 33 % bzw. 32 %) eine Verbesserung des CDAI um mindestens 100 Punkte im Vergleich zu Placebo (ca. 12 % bzw. 20 %). Dieser statistisch signifikante Vorteil zu Gunsten von Upadacitinib blieb auch zu Woche 12 in den Induktionsstudien und in der Erhaltungsstudie zu Woche 52 mit Upadacitinib gegenüber Placebo bestehen. So erreichten nach Woche 52 statistisch signifikant mehr Patienten unter einer Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib (ca. 41 % bzw. ca. 51 %) eine Verbesserung des CDAI um mindestens 100 Punkte als unter Placebo (ca. 15 %).

Die Mehrzahl der Patienten hatte zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität einhergehend mit einer schweren Symptomatik und einer langjährigen Krankheitsgeschichte (jeweils die Mittelwerte der Upadacitinib- bzw. Placeboarme: U-EXCEED 12,1 Jahre bzw.

10,9 Jahre, U-EXCEL 9,3 Jahre bzw. 8,1 Jahre, U-ENDURE 10,6 Jahre [15 mg Upadacitinib], 9,3 Jahre [30 mg Upadacitinib] bzw. 10,3 Jahre). Die Studienergebnisse zeigen, dass auch diese schwer zu therapierende Patienten sehr schnell (bereits zu Woche 2) auf eine Upadacitinib-Behandlung ansprechen. Eine rasche Linderung schwerer, belastender Symptomatik zeichnet somit eine Therapie mit Upadacitinib aus. Dies stellt für die Patienten eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs dar, wodurch der therapierelevante Nutzen einer Upadacitinib-Behandlung deutlich gezeigt wird.

Mukosaheilung

Die Mukosaheilung wird auch als endoskopische Heilung bezeichnet und ist gemäß STRIDE-Initiative ein langfristiges Therapieziel für Patienten mit CED (17). Die Mukosaheilung begünstigt die Prognose der MC-Erkrankung, indem sie die Rückfallraten, die Hospitalisierungsraten und die Notwendigkeit von Operationen verringert und mit einer verminderten Schubhäufigkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einhergeht (12-15, 40-44). Zur Beurteilung der Mukosaheilung werden das endoskopische Ansprechen und die endoskopische Remission herangezogen. Beim endoskopischen Ansprechen handelt es sich um einen koprimären Endpunkt für die Zulassung bei der EMA und FDA.

Hinsichtlich des endoskopischen Ansprechens zeigten sich zu Woche 12 und 52 positive Effekte bei der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo. Zum herangezogenen Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in den Induktionsstudien U-EXCEED und U-EXCEL (ca. 35 % bzw. 46 %) ein endoskopisches Ansprechen als mit Placebo (ca. 4 % bzw. 13 %). In der Erhaltungsphase zu Woche 52 zeigten sich weiterhin statistisch signifikante Vorteile mit Upadacitinib gegenüber Placebo. So erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib (ca. 28 % bzw. 40 %) ein endoskopisches Ansprechen als mit Placebo (7 %).

Auch hinsichtlich der endoskopischen Remission zeigten sich zu Woche 12 und 52 positive Effekte in der Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo. Zum herangezogenen Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapiebeginn erreichten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 45 mg Upadacitinib in der Induktionsstudie U-EXCEED bzw. U-EXCEL (ca. 19 % bzw. 29 %) eine endoskopische Remission als mit Placebo (ca. 2 % bzw. 7 %). In der Erhaltungsphase erreichten zu Woche 52 statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit 15 mg und 30 mg Upadacitinib (ca. 19 % bzw. 29 %) eine endoskopische Remission als mit Placebo (ca. 6 %).

Da es sich bei MC um eine progressive chronische Erkrankung handelt, ist es von Relevanz, weitere Schädigungen des Darms aufzuhalten. Ein Großteil der Patienten hatte zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik. Die Ergebnisse zur Mukosaheilung (endoskopische Heilung) zeigen bereits nach 12 Wochen Behandlung mit Upadacitinib eine statistisch signifikante Verbesserung. Dies stellt für die Patienten eine deutliche Verbesserung im Krankheitsverlauf dar, da durch das Erreichen einer mukosalen

Heilung weitere Schädigungen des Darms verhindert werden können. Dies zeigt deutlich den therapierelevanten Nutzen einer Upadacitinib-Behandlung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da es bisher keine Heilung für MC gibt, sind MC-Patienten oftmals ein Leben lang den krankheitsbedingten Belastungen ausgesetzt, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirken können (7, 49, 50). Einfluss auf die Lebensqualität nehmen hierbei sowohl die physiologischen Faktoren (wie z. B. AP, Diarrhö sowie Stuhldrang) als auch die psychologischen Faktoren der Erkrankung (wie z. B. Sorgen den Stuhldrang nicht kontrollieren zu können, Sorgen und Ängste bezüglich Operationen oder Sorgen vor einem Rezidiv) (51). Die Normalisierung der Lebensqualität stellt daher ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des MC dar (3, 17, 18).

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des IBDQ gemessen. Dieser Fragebogen ist krankheitsspezifisch und umfasst neben Komponenten zu Symptomen (Darmsymptome und systemische Symptome) auch Komponenten zu Funktionen (emotionale Funktion und Sozialfunktion). Durch den krankheitsspezifischen Fragebogen und die Selbsteinschätzung des Patienten kann die Lebensqualität genau erfasst werden.

Sowohl in den Induktionsstudien (zu Woche 12) als auch in der Erhaltungsstudie (zu Woche 52) zeigte sich in der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß IBDQ bei der Behandlung des MC ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Placebo.

Die hohe Krankheitsaktivität verbunden mit der schweren Symptomatik und einer jahrelangen Krankheitsgeschichte bei den meisten CED-Patienten verdeutlichen, wie hoch die krankheitsbedingten Belastungen im Alltag dieser Patienten sind. Eine Normalisierung oder eine Verbesserung der Lebensqualität stellt daher ein wichtiges Ziel bei der Therapie dar. Durch den krankheitsspezifischen IBDQ wird eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und somit der therapierelevante Nutzen einer Upadacitinib-Behandlung für CED-Patienten gezeigt.

Verträglichkeit

In allen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede über die Induktionsstudien und Erhaltungsstudie hinweg, sowie zwischen den einzelnen Behandlungsarmen der jeweiligen Studien. Insgesamt sind keine Todesfälle aufgetreten. In den Gesamtraten der UESI sowie bei Betrachtung der einzelnen UESI zeigten sich geringfügige Unterschiede in den einzelnen Behandlungsarmen aller Studien.

Zusammenfassend zeigte sich ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil von Upadacitinib.

Schlussfolgerung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Upadacitinib

Upadacitinib ist ein neuer selektiver und reversibler JAK-Inhibitor, dessen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil in der Indikation MC in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht wurde. In den pivotalen Phase-III-Induktionsstudien U-EXCEL (M14-433) und U-EXCEED

(M14-431) und der ebenfalls zulassungsbegründenden Phase-III-Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) wurde jeweils im Vergleich zu Placebo eine signifikant bessere Wirksamkeit von Upadacitinib verzeichnet. Die Studienergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Upadacitinib zu einem schnellen klinischen Ansprechen bereits zu Woche 2 führt, was einen raschen Wirkeintritt und somit die schnelle Linderung belastender Symptome widerspiegelt. Weiterhin ist eine Behandlung mit Upadacitinib auch zur Langzeitsymptomkontrolle des MC geeignet. Die Therapie mit Upadacitinib führt bei einem Großteil der Patienten zu einer anhaltenden klinischen Remission. Darüber hinaus wurden alle endoskopischen Endpunkte zu Woche 12 und zu Woche 52 erreicht, die zur Beurteilung der Mukosaheilung herangezogen werden können. Die Ergebnisse zeigen, dass es durch eine Behandlung mit Upadacitinib zu einer Heilung der Mukosa kommt. Die Studienergebnisse zur steroidfreien klinischen Remission zeigen zudem deutlich, dass unter einer Upadacitinib-Therapie das Erreichen einer klinischen Remission ohne den Einsatz von Kortikosteroiden für viele Patienten möglich wird. Dies stellt eine patientenrelevante und wichtige Verbesserung dar, da dadurch die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von gravierenden Nebenwirkungen, ausgelöst durch eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden, verringert werden kann. Zudem kann unter Upadacitinib-Therapie eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielt werden. Im Rahmen der Untersuchungen zur Verträglichkeit zeigte sich ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil. Insgesamt zeigen die Studienergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib.

Upadacitinib ist für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, eine wirksame und gut verträgliche Therapie.

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 4-61: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Population A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Nicht belegt
<u>Population B:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	Nicht belegt
MC: Morbus Crohn	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

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.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: April 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-230. 2021.
3. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/04/ZfG_Leitlinie-LL-MC_05.04.22.pdf. [Zugriff am: 18.01.2023]
4. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2014;14(5):329-42.
5. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. 2017;92(7):1088-103.
6. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(12):1942-53.
7. Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vucelic B, Kaimakliotis I, et al. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease--an ECCO-EpiCom study. J Crohns Colitis. 2014;8(9):1030-42.
8. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(9):1603-9.

9. Manthey CF, Reher D, Huber S. Was ist gesichert in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Internist (Berl)*. 2021;62(12):1269-79.
10. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):351-61 e5.
11. Chateau T, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in Crohn's disease management. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(2):133-9.
12. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):463-8; quiz e10-1.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1771-80.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
15. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.
16. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38.
17. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
18. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
19. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512-30.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-013. 2016.
22. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7-27.
23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. 2018. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development->

- [new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf](#). [Zugriff am: 18.01.2023]
24. Gomollon F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
 25. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. Supplementary Material - STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
 26. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57.
 27. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Pollack PF, et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):306-17.
 28. Danese S, Colombel JF, Reinisch W, Rutgeerts PJ. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment--shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8):857-69.
 29. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
 30. Sandborn WJ. Steroid-dependent Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2000;14 Suppl C:17C-22C.
 31. Lewis JD, Gelfand JM, Troxel AB, Forde KA, Newcomb C, Kim H, et al. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1428-35; quiz 36.
 32. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mamtani R, et al. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor-alpha-Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(3):405-17.
 33. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(6):674-88.
 34. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35(3):360-2.
 35. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD000545.
 36. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, Guo Q. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:655865.
 37. Bokemeyer B, Heuck A, Marek A, Rath S, Blumenstein I. Real world Evidence Daten zeigen hohe Switch-Raten von Therapiewechseln bei „advanced therapies“: Eine Kassendatenanalyse der Behandlungsmuster von CED-Patienten in Deutschland. *Z Gastroenterol*. 2022;60(08):KA525.

38. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505-12.
39. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, Levesque BG, Feagan B, Vermeire S, et al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut.* 2016;65(9):1447-55.
40. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412-22.
41. Yzet C, Diouf M, Le Mouel JP, Brazier F, Turpin J, Loreau J, et al. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2256-61.
42. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(3):317-33.
43. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413.
44. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;159(1):139-47.
45. Dignass A, Stoyanov S, Dorofeyev AE, Grigorieva GA, Tomsova E, Altorjay I, et al. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):970-80.
46. Yu LF, Zhong J, Cheng SD, H. TY, Mliao F. Low-dose azathioprine effectively improves mucosal healing in Chinese patients with small bowel Crohn's disease. *Journal of Digestive Diseases.* 2014;15(4):180-7.
47. Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, et al. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology.* 2013;145(5):978-86 e5.
48. AbbVie Inc. Core Risk Management Plan for Rinvoq™ (Upadacitinib) - Version 13.1/ Date of draft sign off: February 2023.
49. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):742-51.
50. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590-605.
51. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B, Drossman D, Mayberry JF. Long-term prognosis in Crohn's disease: factors that affect quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(3):377-85.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 18.01.2023]
53. 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.
54. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of

- inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology*. 1994;106(2):287-96.
55. 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.
 56. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P, Hutchings HA, Williams JG. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):284-92.
 57. Chen XL, Zhong LH, Wen Y, Liu TW, Li XY, Hou ZK, et al. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):177.
 58. Mitchell A, Guyatt G, Singer J, Irvine EJ, Goodacre R, Tompkins C, et al. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(3):306-10.
 59. Irvine EJ, Feagan BG, Wong CJ. Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results? *J Clin Epidemiol*. 1996;49(10):1177-85.
 60. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(3):261-9.
 61. Janke KH, Klump B, Steder-Neukamm U, Hoffmann J, Hauser W. [Validation of the German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D)]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56(7):291-8. Validierung der Deutschen Version (Kompetenznetz "Chronisch entzündliche Darmerkrankungen") des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ-D.
 62. AbbVie Inc. Upadacitinib M14-431, Clinical Study Report, R&D/21/0838: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Biologic Therapy; Date of Report: 21 March 2022. 2022.
 63. Clinicaltrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836>. [Zugriff am: 18.01.2023]
 64. EU-CTR. U-EXCEED (M14-431) - Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Biologic Therapy. 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001226-18/DE>. [Zugriff am: 18.01.2023]
 65. AbbVie Inc. Upadacitinib, M14-433 Clinical Study Report, R&D/21/0837: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies; Date of Report: 23 May 2022. 2022.
 66. Clinicaltrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic

- Therapies. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345849>. [Zugriff am: 18.01.2023]
67. EU-CTR. U-EXCEL (M14-433) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapy. 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001240-35/DE>. [Zugriff am: 18.01.2023]
68. AbbVie Inc. Upadacitinib, M14-430 Substudy 1, Clinical Study Report, R&D/21/0836: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433; Date of Report: 25 June 2021. 2022.
69. Clinicaltrials.gov. A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345823>. [Zugriff am: 18.01.2023]
70. EU-CTR. U-ENDURE (M14-430) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Disease who Completed the Studies M14-431 or M14-433. 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001225-41/DE>. [Zugriff am: 18.01.2023]
71. Kitchen H, Farrar M, Al-zubeidi T, Pegram H, Hunter T, Naegeli AN, et al. Patient's Perspective on Disease Burden, Remission Definition, and Symptoms Associated With Treatment Seeking: A Qualitative Study in Adult and Adolescent Patients With Crohn's Disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2020;2(2).
72. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622319899297.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 March 31 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 March 31	
Suchfilter	Nach Wong et al. 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp upadacitinib/	1914
2	upadacitinib.mp.	1970
3	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	139
4	rinvoq.mp.	59
5	1 or 2 or 3 or 4	1982
6	exp Crohn disease/ or exp Gastrointestinal Diseases/ or exp Inflammatory Bowel Diseases/	296984
7	(Morbus Crohn* or Crohn* disease* or crohn* or gastrointestinal disease* or inflammatory bowel disease).mp.	294060
8	(enteritis regional* or regional enteritis* or enteritis granulomatous or granulomatous enteritis or colitis granulomatous or granulomatous colitis or enterocolitis regional* or regional enterocolitis*).mp.	2360
9	(Ileitis terminal* or ileitis regional* or Ileocolitis or ileocolonic* or terminal Ileitis* or regional ileitis*).mp.	5315
10	6 or 7 or 8 or 9	334616
11	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2248322
12	5 and 10 and 11	224

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 13, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1946 to January 13, 2023	
Suchfilter	Nach Wong et al. 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	upadacitinib.mp.	506
2	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	23
3	rinvoq.mp.	16
4	1 or 2 or 3	511
5	exp Crohn disease/ or exp Gastrointestinal Diseases/ or exp Inflammatory Bowel Diseases/	1065717
6	(Morbus Crohn* or Crohn* disease* or crohn* or gastrointestinal disease* or inflammatory bowel disease).mp.	145212
7	(enteritis regional* or regional enteritis* or enteritis granulomatous or granulomatous enteritis or colitis granulomatous or granulomatous colitis or enterocolitis regional* or regional enterocolitis*).mp.	1716
8	(Ileitis terminal* or ileitis regional* or Ileocolitis or ileocolonic* or terminal Ileitis* or regional ileitis*).mp.	3065
9	5 or 6 or 7 or 8	1092919
10	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1078888
11	4 and 9 and 10	37

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2022 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	December 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	upadacitinib.mp.	590
2	(ABT494 or ABT-494 or ABT 494).mp.	100
3	rinvoq.mp.	4
4	1 or 2 or 3	619
5	exp Crohn disease/ or exp Gastrointestinal Diseases/ or exp Inflammatory Bowel Diseases/	42458
6	(Morbus Crohn* or Crohn* disease* or crohn* or gastrointestinal disease* or inflammatory bowel disease).mp.	13417
7	(enteritis regional* or regional enteritis* or enteritis granulomatous or granulomatous enteritis or colitis granulomatous or granulomatous colitis or enterocolitis regional* or regional enterocolitis*).mp.	43
8	(Ileitis terminal* or ileitis regional* or Ileocolitis or ileocolonic* or terminal Ileitis* or regional ileitis*).mp.	247
9	5 or 6 or 7 or 8	50948
10	4 and 9	72

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	Morbus Crohn OR Crohn disease OR crohn* OR MC OR CD [disease] Upadacitinib OR ABT494 OR ABT 494 OR ABT-494 OR Rinvoq [Intervention]
Treffer	5

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	03.04.2023
Suchstrategie	((Morbus Crohn) OR (Crohn disease) OR (crohn*) OR (MC) OR (CD)) AND (Upadacitinib OR ABT494 OR "ABT 494" OR ABT-494 OR Rinvoq)
Treffer	5

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) (advanced search)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	03.04.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Morbus Crohn OR Crohn disease OR crohn* OR MC OR CD [Condition] Upadacitinib OR ABT494 OR ABT 494 OR ABT-494 OR Rinvoq [Intervention]
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02365649	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02365649	A3 andere Vergleichstherapie
2.	NCT02782663	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study to Observe the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02782663	A5 anderer Studientyp
3.	NCT03345823	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03345823	A3 andere Vergleichstherapie
4.	NCT03345836	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03345836	A3 andere Vergleichstherapie
5.	NCT03345849	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03345849	
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
6.	2014-003240-12	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease who have Inadequately Responded to or are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003240-12	A3 andere Vergleichstherapie
7.	2015-003759-23	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study to Observe the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Disease. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003759-23	A5 anderer Studientyp
8.	2017-001225-41	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Crohn's Disease who Completed the Studies M14-431 or M14-433. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001225-41	A3 andere Vergleichstherapie
9.	2017-001226-18	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Biologic Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001226-18	A3 andere Vergleichstherapie
10.	2017-001240-35	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001240-35	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
11.	NCT02365649	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Immunomodulators or Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365649	A3 andere Vergleichstherapie
12.	EUCTR2014-003240-12-NO	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ABT-494 for the Induction of Symptomatic and Endoscopic Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease who have Inadequately Responded to or are Intolerant to Anti-TNF Therapy.. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003240-12-NO	A3 andere Vergleichstherapie
13.	NCT02782663	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension (OLE) Study to Observe the Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Repeated Administration of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Crohn's Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782663	A5 anderer Studientyp
14.	NCT03345823	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345823	A3 andere Vergleichstherapie
15.	NCT03345836	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345836	A3 andere Vergleichstherapie
16.	NCT03345849	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2023].	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345849	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-62 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 4-62 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie U-EXCEED (M14-431)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zu Placebo als Induktionstherapie bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC).</p> <p>Koprimäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (basierend auf PRO (EU/EMA) bzw. CDAI (US/FDA)) zu Woche 12 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 <p>Studienhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit der klinischen Remission (EU/EMA: PRO; US/FDA: CDAI) zu Woche 12 in der Upadacitinib-Gruppe gegenüber Placebo • Überlegenheit des endoskopischen Ansprechens zu Woche 12 in der Upadacitinib-Gruppe gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Induktionsstudie</p> <p>Zuteilungsverhältnis in</p> <ul style="list-style-type: none"> • Part 1: 2:1 (Upadacitinib 45 mg QD: Placebo) • Part 2: Upadacitinib 45 mg QD • Part 3: Non-Responder aus Part 1 und 2 mit Zuordnung in entsprechende Kohorten in Abhängigkeit von der zuvor eingenommenen Medikation in Part 1 und 2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab sieben globale Amendments zur ersten Protokollversion vom 01. Juni 2017.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 1 (02. Oktober 2017):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern, Konkretisierungen von Beschreibungen, Änderungen, um die Konsistenz des Protokolls zu wahren und Aktualisierungen der Kontaktinformation • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Konkretisierung der Diagnostik von mittelschwerem bis schwerem aktivem MC • Konkretisierung der Ein- und Ausschlusskriterien • Konkretisierung zugelassener Steroide • Konkretisierung unzulässiger Therapien in Bezug auf traditionelle chinesische Medizin • Entnahme und Umgang mit zusätzlich entnommenen Stuhlproben sowie Ergänzung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laborergebnisse und Konkretisierung der Fußnoten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung der Studiendurchführung • Konkretisierung hinsichtlich Blutentnahmen für pharmakokinetische Zwecke • Aktualisierung der Reihenfolge und Konkretisierung der sekundären Zielkriterien bezogen auf MC-bedingte Kortikosteroideinnahme, endoskopische Verbesserung oder Remission, histologische Endpunkte und Verbesserung der Stuhlkonsistenz unter Upadacitinib • Aktualisierung der optionalen explorativen Endpunkte • Konkretisierung der Randomisierungsmethode • Konkretisierung bezüglich keiner Notwendigkeit von Dosierungstagebüchern der Probanden • Konkretisierung der Zielkriterien von Part 3 der Studie • Konkretisierung zugelassener Kortikosteroideinnahme und Anzahl an vorangegangenen Biologika-Behandlungen • Konkretisierung der Aufnahme von zusätzlichen Patienten in die Studie • Auswahl der Dosierungen der Studienmedikation • Konkretisierung der UE und UESI • Konkretisierung des Umgangs mit Patienten mit positivem HbC Ab zu Baseline • Konkretisierungen zur Bestimmung des Umfangs der Studienpopulation <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 2 (24. Januar 2018):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung von Vedolizumab als unzulässige Therapie • Konkretisierung und Ergänzung der primären und sekundären Endpunkte und deren Analysen • Konkretisierung von Kriterien für einen patientenindividuellen Studienabbruch in Woche 12 <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 3 (24. August 2018):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen, um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Ergänzung von Studiendaten der M13-740-Studie • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Konkretisierung der Ein- und Ausschlusskriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung der Einnahme von Kortikosteroiden und topischen Steroiden während der Studie • Konkretisierung der Empfehlungen zur Verhütung • Konkretisierung der Studiendurchführung • Ergänzungen der sekundären Endpunkte • Beurteilung der embolischen und thrombotischen Ereignisse durch das CAC • Aktualisierung und Konkretisierung der UE und UESI • Entfernen des Abschnitts der Mangelnden Wirksamkeit und Verschlimmerung der Krankheit • Konkretisierungen bezüglich Schwangerschaft • Konkretisierung der Formulierungen bezüglich opportunistischer Infektionen <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 4 (08. April 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen, um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Verringerung des Umfangs der Studienpopulation in Part 2 und Anpassung der Abbildung 1, um die Konsistenz zu wahren • Konkretisierung der Ausschlusskriterien • Konkretisierung der Studiendurchführung • Konkretisierung des Toxizitätsumgangs • Aktualisierung relevanter Laborparameter • Konkretisierung der statistischen Methoden bezüglich der sekundären Endpunkte • Konkretisierung und Überarbeitung der Fußnoten <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 5 (11. Februar 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen, um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Einarbeitung von Langzeitstudienplan • Konkretisierung des Studiendesigns/-plans • Konkretisierung der Ein- und Ausschlusskriterien • Aktualisierung der verbotenen Begleitmedikationen • Konkretisierung der Studiendurchführung • Aktualisierung der Reihenfolge und Konkretisierung der sekundären Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung von Kriterien für einen patientenindividuellen Studienabbruch bei Patienten mit einer gastrointestinalen Perforation oder venösen Thromboembolie • Konkretisierung bezüglich der Dokumentation der Prüfpräparate hinsichtlich leerer oder verwendeter Studienmedikationen • Konkretisierung der UESI und UE • Konkretisierung des Toxizitätsumgangs bei Patienten mit Herpes Zoster sowie regelmäßigen Hautuntersuchungen bei erhöhtem Hautkrebsrisiko • Entfernung der Hypothesentestung zum Vergleich von demografischen Merkmalen und Ausgangsdaten • Konkretisierung der statistischen Methoden bezüglich der sekundären Endpunkte <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 6 (24. September 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen, um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Konkretisierung des Studiendesigns/-plans • Konkretisierung der Ausschlusskriterien • Konkretisierung der Studiendurchführung • Aktualisierung verschiedener Abschnitte <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 7 (05. März 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verringerung des Umfangs der Studienpopulation in Part 2 • Konkretisierungen hinsichtlich des Versagens von Biologika-Behandlungen und des Umgangs mit fehlenden Daten aufgrund von COVID-19 • Beseitigung von Doppelnennungen • Aktualisierungen der Kontaktinformation <p>Es gab fünf SAP-Versionen.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 2 (29. Januar 2018) gegenüber Version 1 (05. Oktober 2017):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung der Wirksamkeitsendpunkte • Ergänzung der Subgruppen <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 3 (28. Januar 2021):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen hinsichtlich der Konsistenz in Bezug auf die Amendments und die behördlichen Richtlinien • Verringerung des Umfangs der Studienpopulation in Part 2 • Aktualisierung der Reihenfolge der Endpunkte • Hinzufügung der NRI-C-Methode • Entfernung des LOCF-Vorgehens <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 4 (23. Juli 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie als interkurrentes Ereignis • Tipping Point Analyse anstelle von PMM als Sensitivitätsanalysen für primäre und sekundäre Endpunkte • Ergänzung der SA4-Population und dazugehöriges TEAE für Patienten, die in beiden Behandlungsperioden Upadacitinib erhalten haben • Ergänzung weiterer Wirksamkeitsendpunkte • Konkretisierung der UE-Analysedaten • Entfernen von per Definition nicht anwendbaren Kriterien • ANCOVA-C durch ANCOVA ersetzt • Korrigierte Zeitangabe bei den therapiebedingten UE <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 5 (15. November 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienabbruch aus dem Bereich der interkurrenten Ereignisse entfernt • Sensitivitätsanalyse der primären Endpunkte hinzugefügt • Ergänzung weiterer Wirksamkeitsendpunkte • Korrektur der Baseline-SES-CD-Variablen • Sensitivitätsanalyse zum zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkt der Stuhlfrequenz hinzugefügt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen und Männer im Alter von ≥ 18 und ≤ 75 Jahren, bzw. mit Mindestalter der jeweiligen lokalen Regularien zu Baseline • Bestätigte Diagnose von MC mindestens drei Monate vor Baseline. Entsprechende Dokumente zu den Ergebnissen von Biopsien, die die Diagnose MC bestätigen, müssen vorliegen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • SES-CD (ohne die Anwesenheit von verengten Komponenten) ≥ 6 (bzw. ≥ 4 für Patienten mit isolierter Ileum-Erkrankung) • Tagesdurchschnittliche SF (flüssig oder sehr weich) ≥ 4 und/oder tagesdurchschnittlicher AP Wert ≥ 2 zu Baseline • Bekannte Intoleranz oder inadäquates Ansprechen gegenüber mindestens einem der folgenden Biologika-Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens eine 6-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Infliximab (≥ 5 mg/kg intravenös zu Baseline und Woche 2 und 6) ○ Mindestens eine 4-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Adalimumab (160 mg subkutan zu Baseline und 80 mg in Woche 2) ○ Mindestens eine 4-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Certolizumab pegol (400 mg subkutan zu Baseline und Woche 2 und 4) ○ Mindestens eine 6-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Vedolizumab (300 mg intravenös zu Baseline und Woche 2 und 6) ○ Mindestens eine 8-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Ustekinumab (260 mg [≤ 55 kg] oder 390 mg [> 55 kg – ≤ 85 kg] oder 520 mg [> 85 kg] intravenös und 90 mg subkutan in Woche 8) ○ Wiederauftreten von Symptomen während der planmäßigen Erhaltungsdosierung nach vorherigem klinischem Ansprechen auf die oben genannten Biologika ○ Eine Intoleranz gegenüber einem Biologikum kann bedingt sein, ist aber nicht darauf beschränkt, durch Infusionen, Reaktionen, Hautausschlag, Serumkrankheit, Anaphylaxie, erhöhte Leberenzyme, Demyelinisierung, Herzinsuffizienz, Infektion. Die Demonstration von Unverträglichkeit erfordert keine Mindestdosis oder Anwendungsdauer. • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter dürfen keinen positiven Serum-Schwangerschaftstest zum Screening haben und müssen vor Verabreichung der Studienmedikation einen negativen Urin-Schwangerschaftstest zu Baseline vorweisen. • Weibliche Patienten müssen eines der folgenden Kriterien erfüllen: postmenopausal, sterilisiert oder Empfängnisverhütung durch mindestens eine der im Protokoll genannten Möglichkeiten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Patient muss sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, gemessen an Ergebnissen der Anamnese, des Laborprofils, der körperlichen Untersuchung, Brustströntgen und einem 12-Kanal-EKG, das während des Screenings durchgeführt wird. • Vorliegen einer Einwilligungserklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit der Diagnose Colitis ulcerosa oder unbestimmte Colitis <p>Begleitende Medikationen und Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Einnahme von MC-bedingten Antibiotika, mit keiner konstanten Dosis der Medikation mindestens 14 Tage vor Baseline, oder abgesetzte Medikation innerhalb von 14 Tagen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von oralen Aminosalicylaten, mit keiner konstanten Dosis der Medikation mindestens 14 Tage vor Baseline, oder abgesetzte Medikation innerhalb von 14 Tagen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von Kortikosteroiden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prednison oder äquivalente Dosis > 30 mg/Tag, oder ○ Budesonid > 9 mg/Tag, oder ○ Abweichende Dosierung zur Baseline-Dosierung innerhalb der letzten 14 Tage vor Baseline oder keine konstante Dosierung innerhalb der letzten 7 Tage vor Baseline • Patienten mit Einnahme von MTX: <ul style="list-style-type: none"> ○ mit abweichender Dosierung zur Baseline-Dosierung über ≥ 42 Tage vor Baseline, oder ○ ohne konstante Dosierung der Medikation ≥ 28 Tage vor Baseline <p>Medikationen und Behandlungen während der Screening-Periode:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektionen, die eine Behandlung nach sich ziehen mit intravenösen Anti-Infektiva innerhalb von 30 Tagen vor Baseline oder orale/intramuskuläre Anti-Infektiva innerhalb von 14 Tagen vor Baseline • Patienten, die eine parenterale Ernährung und/oder ausschließlich enterale Ernährung benötigen oder erhalten. • Patienten, die orale oder parenterale traditionelle chinesische Medizin innerhalb 30 Tage vor Baseline erhielten. • Patienten, die einen Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor Baseline erhalten haben oder vermutlich einen innerhalb der Studie benötigen bis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation (lokal längere Zeiträume).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Einnahme von Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil oder Thalidomid innerhalb von 30 Tagen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von AZA oder 6-MP innerhalb von 10 Tagen vor Baseline • Patienten mit fäkalen mikrobiellen Transplantationen innerhalb von 30 Tagen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von NSAID innerhalb von 7 Tagen vor Baseline, ausgenommen topische NSAID und niedrig dosiertes Aspirin für kardiovaskulären Schutz • Systemische Anwendung bekannter starker oder starker Cytochrom P450 (CYP)3A-Hemmer oder starker CYP3A-Induktoren vom Screening bis zum Ende der Studie <p>Vorangegangene Medikationen und Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Einnahme von Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Infliximab, Natalizumab, Vedolizumab innerhalb von 8 Wochen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von Ustekinumab innerhalb von 12 Wochen vor Baseline • Patient ist zu Behandlungsbeginn in einer weiteren klinischen Studie eingeschrieben oder wurde innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor Baseline mit einem Prüfpräparat behandelt. • Vorherige Verwendung von JAK-Inhibitoren innerhalb von 30 Tagen vor Baseline • Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von oralem Budesonid (oder Beclomethason) und Prednison o. ä. (außer topische Behandlungen oder Inhalatoren) innerhalb von 2 Wochen vor oder während der Screeningphase • Patienten, die intravenöse Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor oder während der Screeningphase erhalten haben. • Patienten, die einen therapeutischen Einlauf oder Suppositorium außerhalb von Screeningzwecken 2 Wochen vor der Endoskopie des Screenings oder während der Screeningphase erhalten haben. • Patienten, die eine Aphaese innerhalb von 60 Tagen vor oder während der Screeningphase erhalten haben. • Cannabiskonsum innerhalb von 2 Wochen vor Baseline oder vorheriger, nach Ermessen des Prüfärztes signifikanter, Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate vor der Baselineuntersuchung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patient ist Empfänger einer Stammzelltransplantation (außer lokale Stammzelltherapie für perianale Fisteln). • Patient ist Empfänger einer Organtransplantation, die fortwährende Immunsuppression erfordert. • Anhaltende MC-Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> ○ Abszess (abdominal oder perianal) ○ Symptomatische Darmstrikturen ○ Mehr als zwei vollständig fehlende Segmente der fünf Segmente terminales Ileum, rechtes Colon, Colon transversum, Colon sigmoideum und linkes Colon sowie Rektum ○ Fulminante Kolitis ○ Toxisches Megakolon ○ Manifestationen, bei denen während des Studienzeitraums eine Operation notwendig werden kann. • Patient mit Stoma oder ileoanalem Beutel • Diagnostizierte Erkrankungen, welche die Arzneimittelabsorption beeinträchtigen könnten, wie das Kurzdarmsyndrom. • Chirurgische Darmresektion innerhalb von 3 Monaten vor Baseline oder mehr als drei vergangene Darmresektionen • Positive Clostridium difficile Stuhlprobe während des Screenings • Jede aktive, chronische oder rezidivierende Infektion, durch die der Patient nach Ermessen des Prüfarztes für die Studie ungeeignet ist, einschließlich HBV, HCV, rezidivierendes oder disseminierte Herpes Zoster, disseminierte Herpes simplex und HIV. • Aktive Tuberkulose oder erfüllt Tuberkulose-Ausschlusskriterien • Vorheriges Malignom, ausgenommen erfolgreich behandeltes NMSC oder lokalisiertes Karzinom in situ des Gebärmutterhalses • Frühere oder derzeitige gastrointestinale Dysplasie, mit Ausnahme vollständig entfernter niedriggradiger dysplastischer Läsionen in einer Biopsie während oder vor der Endoskopie während des Screenings • Vorherige gastrointestinale Perforation, ausgenommen Appendizitis oder Stichverletzung, Divertikulitis, oder nach Einschätzung des Prüfarztes signifikant erhöhtes Risiko für GI-Perforation • Frauen, die schwanger sind, stillen oder eine Schwangerschaft während der Studie oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments planen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergie oder Hypersensitivität auf einen systemisch verabreichten biologischen Wirkstoff oder dessen Bestandteile • Folgende Laborwerte innerhalb der Screening-Periode: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST > 2x ULN ○ ALT > 2x ULN ○ WBC < 2.500/μl ○ eGFR < 30 ml/min/1,73m² (nach simplifizierter 4-Variablen MDRD-Formel) ○ Hämoglobin < 9g/dl ○ Thrombozytenzahl < 100.000/μl ○ ANC < 1.200/μl ○ ALC < 750/μl • Folgende kardiovaskuläre oder thrombotische Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schlaganfall, Herzinfarkt oder Koronarstent innerhalb der letzten 6 Monate ○ Unkontrollierte Hypertonie (> 160/100 mmHg) ○ Vorherige thrombotische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie ○ Bekannte Erbkrankheiten mit Prädisposition zu Hyperkoagulabilität • Vorherige klinisch bedeutsame Erkrankungen oder andere Gründe, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen, den Patienten an der Einnahme von Prüfmedikamenten hindern oder den Patienten durch die Teilnahme einem Risiko aussetzen würden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die multizentrische Studie wurde in 229 Studienzentren in 39 Ländern durchgeführt. Die Verantwortlichkeit liegt beim Sponsor.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie besteht aus 3 Parts, wobei Part 1 und 2 parallel zueinander ablaufen. Part 3 folgt auf die beiden anderen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Part 1: Doppelblinde placebokontrollierte 12-wöchige Induktionsstudie, mit einer Randomisierung im Zuteilungsverhältnis 2:1 (Upadacitinib:Placebo); Stratifizierung nach Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein), endoskopische Krankheitsschwere (SES-CD < 15, ≥ 15) und Anzahl vorangegangener Biologika mit fehlgeschlagenem Ansprechen oder Intoleranz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(< 1, > 1). Responder gehen über in die Studie M14-430, Non-Responder in Part 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Part 2: Offene, einarmige 12-wöchige Induktionsstudie (Upadacitinib). Responder gehen über in die Studie M14-430, Non-Responder in Part 3. • Part 3: 12-wöchige erweiterte Induktionsphase für Non-Responder aus Part 1 und 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: Patienten aus Part 1, Placebo-Arm, Non-Responder: erhalten nun Upadacitinib 45 mg QD oral in der doppelblinden Induktionsbehandlung bis Woche 24 ○ Kohorte 2: Patienten aus Part 1, Upadacitinib-Arm, Non-Responder: erhalten nun Upadacitinib 30 mg QD oral in der doppelblinden Induktionsbehandlung bis Woche 24 ○ Kohorte 3: Patienten aus Part 2, Upadacitinib-Arm, Non-Responder: erhalten nun Upadacitinib 30 mg QD oral in der offenen Induktionsbehandlung bis Woche 24
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	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Klinische Remission PRO</u>: Tagesdurchschnittliche SF $\leq 2,8$ und tagesdurchschnittlicher AP Wert $\leq 1,0$ und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline • <u>Klinische Remission CDAI</u>: CDAI < 150. • <u>Anhaltendes klinisches Ansprechen</u>: Verbesserung um ≥ 60 % der tagesdurchschnittlichen SF und/oder Verbesserung um ≥ 35 % des tagesdurchschnittlichen AP Wertes und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline; oder klinische Remission PRO • <u>Klinisches Ansprechen 100 (ΔCDAI 100)</u>: Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline • <u>Klinisches Ansprechen PRO</u>: Verbesserung um ≥ 30 % der tagesdurchschnittlichen SF und/oder Verbesserung um ≥ 30 % des tagesdurchschnittlichen AP Wertes und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline • <u>Endoskopische Remission</u>: SES-CD ≤ 4 und mindestens eine Reduktion um 2 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder einzelnen Variable • <u>Endoskopisches Ansprechen</u>: Verbesserung des SES-CD > 50 % gegenüber der Erhebung zur Baseline in der Induktionsstudie (oder für Patienten mit einem SES-CD = 4 zu Baseline, eine 2-Punkte-Reduktion gegenüber der Erhebung zu Baseline)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (EU/EMA: PRO; US/FDA: CDAI) zu Woche 12 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>1A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (EU/EMA: CDAI; US/FDA: PRO) zu Woche 12 • Klinische Remission PRO zu Woche 4 • Endoskopische Remission zu Woche 12 • Absetzen von Kortikosteroiden für MC und klinische Remission PRO zu Woche 12 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich des FACIT-F-Gesamtscores zu Woche 12 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich des IBDQ-Gesamtscores zu Woche 12 <p>1B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ΔCDAI 100 zu Woche 2 und 12 • Klinische Remission CDAI zu Woche 4 (EU/EMA) • Auftreten von MC-bezogenen Hospitalisierungen während Part 1 • Auflösung der EIM zu Woche 12 <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <p>Part 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission PRO zu Woche 2, 4, 8, und 12 • Klinische Remission CDAI zu Woche 2, 4, 8, und 12 • Anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 2, 4, 8, und 12 • Klinisches Ansprechen zu Woche 2, 4, 8, und 12 • ΔCDAI 100 zu Woche 2, 4, 8, und 12 • Klinische Remission PRO und endoskopische Remission zu Woche 12 • Klinische Remission CDAI und endoskopische Remission zu Woche 12 • Anhaltendes klinisches Ansprechen und endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und endoskopische Remission zu Woche 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 12 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC zu Woche 12 • $\geq 50\%$ Reduktion in der Kortikosteroiddosis zu Woche 12 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Verbesserung des SES-CD $> 50\%$ gegenüber der Erhebung zu Baseline oder endoskopische Remission zu Woche 12 • SES-CD ≤ 2 zu Woche 12 • SES-CD Subscore für ulzerierte Oberflächen = 0 zu Woche 12 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 1 war zur Erhebung zu Baseline. • SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≤ 1 in jedem Segment zu Woche 12 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 2 war zur Erhebung zu Baseline. • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen = 3 in den Eingrenzungskomponenten zu Woche 12 • Endoskopische Remission zu Woche 12 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen zwischen 0 und 2 in allen intestinalen Segmenten zu Baseline • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen zwischen 0 und 2 in allen intestinalen Segmenten zu Baseline • Endoskopisches Ansprechen oder endoskopische Remission zu Woche 12 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen zwischen 0 und 2 in allen intestinalen Segmenten zu Baseline • CGHAS/IGHAS histologische Remission (CGHAS/IGHAS ≤ 2) zu Woche 12 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline • Reduktion um $\geq 50\%$ der Ableitungsfisteln zu Woche 12 • Auflösung der Ableitungsfisteln zu Woche 12 • Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich der Anzahl an Tagen mit flüssigem oder sehr weichem Stuhl innerhalb der letzten 7 Tage zu Woche 12 • IBDQ-Remission (IBDQ ≥ 170 Punkte) zu Woche 4 und 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • IBDQ-Ansprechen (Verbesserung des IBDQ ≥ 16 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline) zu Woche 4 und 12 • Ansprechen des IBDQ-Erschöpfung-Items (Verbesserung des IBDQ-Erschöpfung-Items ≥ 1) zu Woche 4 und 12 • Ansprechen der IBDQ-Darmsymptome-Domäne (Verbesserung der IBDQ-Darmsymptome-Domänenwert ≥ 8) zu Woche 12 • Verbesserung des FACIT-F-Gesamtscores ≥ 7 zu Woche 12 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Verbesserung des FACIT-F-Gesamtscores ≥ 9 zu Woche 12 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Verbesserung des FACIT-F-Gesamtscores ≥ 11 zu Woche 12 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Auflösung der EIM zu Woche 2, 4, 8 und 12 • Auftreten von Hospitalisierungen (jeglicher Ursache) bis Woche 12 • Auftreten von MC-bezogenen chirurgischen Eingriffen bis Woche 12 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline in <ul style="list-style-type: none"> • IBDQ zu Woche 4 und 12 • Einzelnen IBDQ-Domänenwerten (Darm, Emotional, Sozial, Systemisch) zu Woche 4 und 12 • Einzelnen IBDQ-Items in der Darmsymptom-Domäne (für Q1, Q5, Q9, Q13, Q17, Q20, Q22, Q24, Q26, Q29) zu Woche 4 und 12 • WPAI-CD zu Woche 4 und 12 • EQ-5D-5L zu Woche 4 und 12 • SF-36 zu Woche 4 und 12 • CSS zu Woche 4 und 12 • FC zu Woche 4 und 12 • hs-CRP zu Woche 2, 4, 8 und 12 • Tagesdurchschnittlicher AP Wert zu Woche 2, 4, 8 und 12 • Tagesdurchschnittlicher flüssige/ sehr weiche SF zu Woche 2, 4, 8 und 12 • Tagesdurchschnittliche Gesamt-SF zu Woche 2, 4, 8 und 12 • CDAI zu Woche 2, 4, 8 und 12 • SES-CD zu Woche 12 • CGHAS/IGHAS zu Woche 12 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline • FACIT-F zu Woche 4 und 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Part 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine weiteren Endpunkte <p>Part 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission PRO zu Woche 16, 20 und 24 • Klinische Remission CDAI zu Woche 16, 20 und 24 • Anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 16, 20 und 24 • Klinisches Ansprechen zu Woche 16, 20 und 24 • ΔCDAI 100 zu Woche 16, 20 und 24 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 24 • Endoskopische Remission zu Woche 24 • Klinische Remission PRO und endoskopische Remission zu Woche 24 • Klinische Remission CDAI und endoskopische Remission zu Woche 24 • Anhaltendes klinisches Ansprechen und endoskopisches Ansprechen zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und klinische Remission PRO zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und klinische Remission CDAI zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und endoskopische Remission zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und endoskopisches Ansprechen zu Woche 24 • ≥ 50 % Reduktion in der Kortikosteroiddosis zu Woche 24 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Auflösung von EIM zu Woche 24 • Verbesserung des SES-CD > 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline oder endoskopische Remission zu Woche 24 • SES-CD ≤ 2 zu Woche 24 • SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen = 0 zu Woche 24 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 1 war zur Erhebung zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≤ 1 in jedem Segment zu Woche 24 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 2 war zur Erhebung zu Baseline • CGHAS/IGHAS histologische Remission (CGHAS/IGHAS Wert ≤ 2) zu Woche 24 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline • Reduktion um ≥ 50 % der Ableitungsfisteln zu Woche 24 • Auflösung der Ableitungsfisteln zu Woche 24 • Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich der Anzahl an Tagen mit flüssigem oder sehr weichem Stuhl innerhalb der letzten 7 Tage zu Woche 24 • Anzahl MC-bedingter Hospitalisierungen während Part 3 • Auftreten von Hospitalisierungen (jeglicher Ursache) während Part 3 • Auftreten von MC-bezogenen chirurgischen Eingriffen während Part 3 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline in <ul style="list-style-type: none"> • IBDQ zu Woche 24 • WPAI-CD zu Woche 24 • EQ-5D-5L zu Woche 24 • CSS zu Woche 24 • FACIT-F zu Woche 24 • SF-36 zu Woche 24 • FC zu Woche 16 und 24 • hs-CRP zu Woche 16, 20 und 24 • Tagesdurchschnittlicher AP Wert zu Woche 16, 20 und 24 • Tagesdurchschnittliche flüssige/ sehr weiche SF zu Woche 16, 20 und 24 • Tagesdurchschnittliche Gesamt-SF zu Woche 16, 20 und 24 • CDAI zu Woche 16, 20 und 24 • SES-CD zu Woche 24 • CGHAS/IGHAS zu Woche 24 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline • Zeit bis zum klinischen Ansprechen PRO • Zeit bis zum anhaltenden klinischen Ansprechen • Zeit bis zur klinischen Remission PRO • Zeit bis zur klinischen Remission CDAI • Zeit bis zum klinischen Ansprechen 100 (ΔCDAI 100) <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Therapiebedingte UE • Schwerwiegende UE (SUE) • UE von speziellem Interesse (UESI) • UE, die zum Therapieabbruch führen • Vitalparameter und Laboruntersuchungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Siehe Amendments unter Punkt 3b</u>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Klinische Remission PRO zu Woche 12:</u> Unter der Annahme einer klinischen Remission PRO zu Woche 12 bei 29 % der Patienten im Upadacitinib-Arm vs. 12 % der Patienten im Placebo-Arm: Unter Verwendung eines zweiseitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 5 % genügen 495 Patienten, randomisiert 2:1 (Upadacitinib: 330 Patienten; Placebo: 165 Patienten), um eine Power von wenigstens 95 % bei einem Unterschied von mindestens 17 % zu erzielen.</p> <p><u>Klinische Remission CDAI zu Woche 12:</u> Unter der Annahme einer klinischen Remission CDAI zu Woche 12 bei 40 % der Patienten im Upadacitinib-Arm vs. 20 % der Patienten im Placebo-Arm: Unter Verwendung eines zweiseitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 5 % genügt die oben genannte Anzahl an Patienten, um eine Power von wenigstens 95 % bei einem Unterschied von mindestens 20 % zu erzielen.</p> <p><u>Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12:</u> Unter der Annahme des Erreichens des endoskopischen Ansprechens von mindestens 25 % der Patienten im Upadacitinib-Arm vs. 10 % der Patienten im Placebo-Arm: Unter Verwendung eines zweiseitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 5 % genügt die oben genannte Anzahl an Patienten, um eine Power von wenigstens 95 % bei einem Unterschied von mindestens 15 % zu erzielen.</p> <p><u>Part 2, klinisches Ansprechen zu Woche 12:</u> Die Annahme ist, dass etwa 52 % aller Patienten mit Behandlung von Upadacitinib 45 mg QD ein klinisches Ansprechen zu Woche 12 erreichen, sodass 150 weitere Patienten nötig sind, um eine adäquate Anzahl an Respondern zu erhalten, die dann in die Erhaltungsstudie M14-430 übergehen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig, da keine Interimsanalyse geplant war.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgt mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><u>Randomisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Part 1: Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Upadacitinib:Placebo) • Part 2: offen (Upadacitinib) • Part 3: doppelblinde erweiterte Induktionsphase (Upadacitinib) <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: Patienten aus Part 1, Placebo-Arm, Non-Responder: erhalten nun Upadacitinib 45 mg QD ○ Kohorte 2: Patienten aus Part 1, Upadacitinib-Arm, Non-Responder: erhalten nun Upadacitinib 30 mg QD ○ Kohorte 3: Patienten aus Part 2, Upadacitinib-Arm, Non-Responder: erhalten nun Upadacitinib 30 mg QD <p><u>Stratifizierungsparameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline (ja, nein) • Endoskopische Krankheitsschwere (SES-CD < 15, ≥ 15) • Anzahl vorangegangener Biologika mit fehlgeschlagenem Ansprechen oder Intoleranz (< 1, > 1)
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	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IRT (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird in einem validierten, zugriffsbeschränkten Randomisierungssystem generiert. Der Prüfarzt nimmt mittels IRT den Patienten in die Studie auf. Das IRT weist den Patienten die Studienmedikation basierend auf der Randomisierungssequenz zu (bei Re-Screening wird die Screening-Nummer der ersten Visite verwendet).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	Part 1: a) ja b) ja c) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Part 2: offen</p> <p>Part 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) ja b) ja c) ja <p>Der Randomisierungscode blieb vertraulich bis zum Database lock und bis zur geplanten Datenanalyse.</p> <p>Im medizinischen Notfall hat das IRT Zugriff auf die entblindeten Patientendaten.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für alle Wirksamkeitsanalysen und alle Baseline-Analysen wird das ITT1 Analysis Set verwendet.</p> <p>Die ITT1H/ITT1-Population aus Part 1 wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für alle primären und sekundären Endpunkte wird unter Verwendung des multiplen Testverfahrens mit festgelegter Sequenz getestet, um eine starke Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) sicherzustellen. Analysen aller weiteren Wirksamkeitsendpunkte für Part 1 werden unter Verwendung der ITT1-Population auf dem nominalen Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) durchgeführt.</p> <p><u>Stetige Variablen:</u> MMRM bzw. ANCOVA</p> <p>Es wird ein modellbasierter Mittelwert mit Standardfehler berechnet. Der Mittelwert der Variablen zu Baseline und zu den Visiten wird ebenfalls für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden mittels MMRM analysiert. Für kontinuierliche Variablen, für die nur ein Wert nach Baseline verfügbar ist, wird das ANCOVA-Modell zur Analyse genutzt.</p> <p><u>Kategoriale Variablen:</u> CMH-Test bzw. Chi-Quadrat-Test</p> <p>Binäre Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines CMH-Tests analysiert und nach der Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein), endoskopischen Krankheitsschwere (SES-CD < 15, ≥ 15) und Anzahl vorangegangener Biologika mit fehlgeschlagenem Ansprechen oder Intoleranz (< 1, > 1) stratifiziert. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland und Robins (1985).</p> <p>Punktschätzungen und 95 %-Konfidenzintervalle für den Unterschied in den Anteilen zwischen den Behandlungsgruppen werden berechnet. Die Konstruktion</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des KI für die gemeinsame Risikodifferenz basiert auf einer nach den Stratifizierungsfaktoren adjustierten Mantel-Haenszel-Schätzung. Alle Patienten, die in ein falsches Stratum randomisiert wurden, werden gemäß des korrekten Stratums, zu der die Patienten gehören, analysiert.</p> <p>Imputation fehlender Werte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NRI, NRI-C, NRI-NC • MI • AO • MMRM • ANCOVA
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen der ITT1-Population durchgeführt anhand folgender Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (\leq Median, $>$ Median) • Alter (≥ 18 Jahre - < 40 Jahre, $\geq 40 - < 65$ Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geografische Region (Nordamerika, Süd-/Zentralamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, andere) • Abstammung (weiß, nicht weiß) • Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanisch-indianisch/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/weitere pazifische Inselbewohner, asiatisch, multipel) • Gewicht (\leq Median, $>$ Median) • BMI (Untergewicht $< 18,5$ kg/m², Normalgewicht $\geq 18,5 - < 25$ kg/m², Übergewicht $\geq 25 - < 30$ kg/m², Adipös ≥ 30 kg/m²) • Baseline FC (≤ 250 mg/kg, > 250 mg/kg) • Behandlung mit Kortikosteroiden zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • Behandlung mit Immunsuppressiva zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • Behandlung mit Aminosalicylaten zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • Behandlung mit Antibiotika zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • hs-CRP zu Baseline (≤ 5 mg/l, > 5 mg/l) • CDAI zu Baseline (≤ 300, > 300)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> SF (sehr dünn/flüssig) zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) AP Wert zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) SES-CD zu Baseline (< 15, ≥ 15) Lokalisierung des MC zu Baseline (Colon, Ileum, Ileocolon) Krankheitsdauer (≤ 5 Jahre, > 5 Jahre) Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Biologika-Therapien (≤ 1, > 1) Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (1, > 1) Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Ustekinumab-Therapien (ja, nein) Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Vedolizumab/Natalizumab-Therapien (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Upadacitinib: N = 324 Placebo: N = 171 b) Upadacitinib: N = 324 Placebo: N = 171 c) Upadacitinib: N = 324 Placebo: N = 171
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 29. November 2017 Letzter Patient letzte Visite: 11. August 2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regelkonform beendet.
a: nach CONSORT 2010. 6-MP: 6-Mercaptopurin; ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AO: As Observed; AP: Abdominale Schmerzen; AST: Aspartat-Aminotransferase; AZA: Azathioprin; BMI: Body Mass Index; CAC: COVID-19-Associated		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Coagulopathy; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CGHAS: Colonic Global Histologic Disease Activity Score; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CSS: Crohn's Symptom Severity; CYP: Cytochrom P450; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EIM: Extraintestinale Manifestation(en); EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimensions 5 levels; EU: Europäische Union; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FC: Fäkales Calprotectin; FDA: Food and Drug Administration; GI: Gastrointestinaltrakt; HBc Ab: Hepatitis B Core Antibody; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IGHAS: Ileal Global Histologic Disease Activity Score; IRT: Interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; JAK: Januskinase; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MC: Morbus Crohn; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MTX: Methotrexat; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; NRI-NC: Non-Responder-Imputation ohne COVID-19; NSAID: Nicht steroidales Antirheumatikum; PMM: Pattern-Mixture-Modell; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QD: Einmal täglich; SA: Safety Analysis; SAP: Statistischer Analyseplan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form – 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: Obere Normgrenze; WBC: Weiße Blutkörperchen; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment – Crohn's Disease

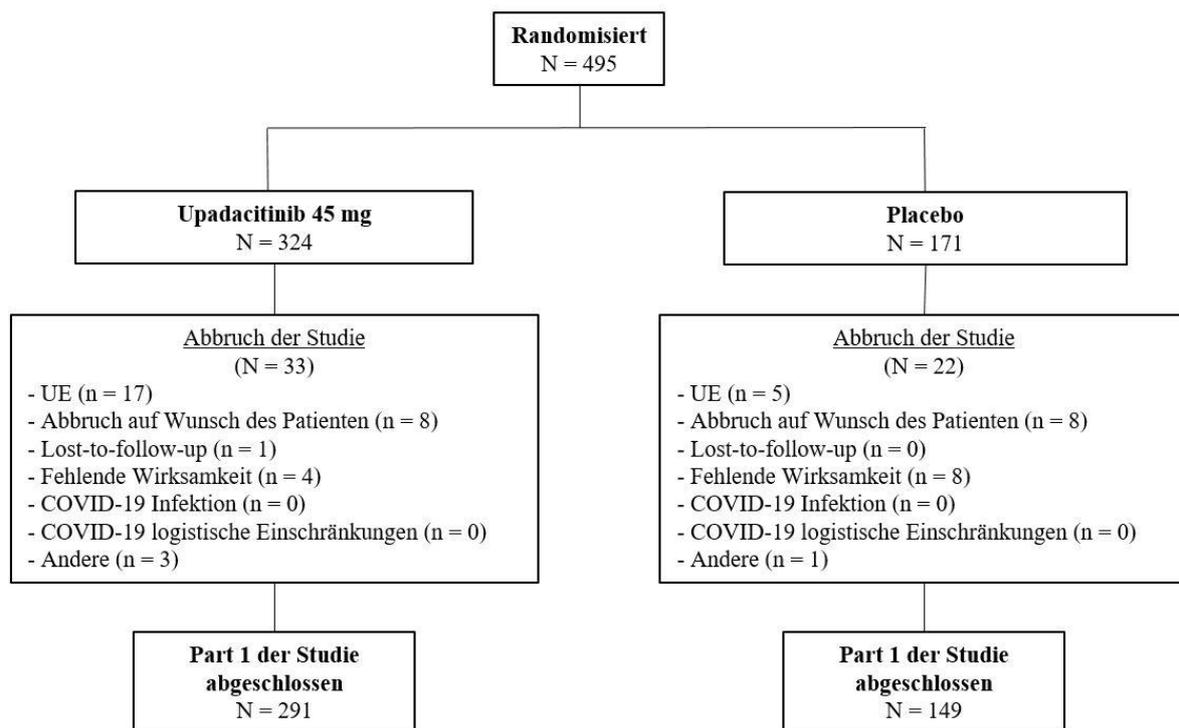


Abbildung 3: Flussdiagramm für die Studie U-EXCEED (M14-431; RCT)

Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie U-EXCEL (M14-433)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib im Vergleich zu Placebo als Induktionstherapie bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum nicht angesprochen haben oder eine Intoleranz aufweisen.</p> <p>Koprimäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (basierend auf PRO (EU/EMA) bzw. CDAI (US/FDA)) zu Woche 12 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 <p>Studienhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit der klinischen Remission (EU/EMA: PRO; US/FDA: CDAI) zu Woche 12 in der Upadacitinib-Gruppe gegenüber Placebo • Überlegenheit des endoskopischen Ansprechens zu Woche 12 in der Upadacitinib-Gruppe gegenüber Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Induktionsstudie</p> <p>Zuteilungsverhältnis in</p> <ul style="list-style-type: none"> • Part 1: 2:1 (Upadacitinib 45 mg QD:Placebo) • Part 2: Non-Responder aus Part 1 mit Zuordnung in entsprechende Kohorten in Abhängigkeit von der zuvor eingenommenen Medikation in Part 1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab sechs globale Amendments zur ersten Protokollversion vom 01. Juni 2017.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 1 (02. Oktober 2017):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern, Konkretisierungen von Beschreibungen, Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Konkretisierung der Diagnostik von mittelschwerem bis schwerem aktivem MC • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Aktualisierung des prozentualen Anteils der Studienteilnehmer mit Anzahl vorheriger fehlgeschlagener Biologika-Therapien • Stratifikationsfaktor hinzugefügt • Konkretisierung der Ein- und Ausschlusskriterien • Konkretisierung zugelassener Steroide

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung unzulässiger Therapien in Bezug auf traditionelle chinesische Medizin • Konkretisierung der Studiendurchführung • Entnahme und Umgang mit zusätzlich entnommenen Stuhlproben sowie Ergänzung der Laborergebnisse und Konkretisierung der Fußnoten • Konkretisierung hinsichtlich Blutentnahmen für pharmakokinetische Zwecke • Aktualisierung der Reihenfolge und Konkretisierung der sekundären Zielkriterien bezogen auf MC-bedingte Kortikosteroideinnahme, endoskopische Verbesserung oder Remission, histologische Endpunkte und Verbesserung der Stuhlkonsistenz unter Upadacitinib • Aktualisierung der optionalen explorativen Untersuchungsmerkmale • Konkretisierung der Randomisierungsmethode • Konkretisierung bezüglich keiner Notwendigkeit von Dosierungstagebüchern der Probanden • Konkretisierung zugelassener Kortikosteroideinnahme und Anzahl an vorangegangenen Biologika-Behandlungen • Konkretisierung der Aufnahme von zusätzlichen Patienten in die Studie • Auswahl der Dosierungen der Studienmedikation • Konkretisierung der UE und von UESI • Konkretisierung des Umgangs mit Patienten mit positivem HbC Ab zu Baseline • Konkretisierungen zur Bestimmung des Umfangs der Studienpopulation • Aktualisierungen der Kontaktinformation <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 2 (24. Januar 2018):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans hinsichtlich der Gründe eines patientenindividuellen Studienabbruchs • Ergänzung von Vedolizumab als unzulässige Therapie • Konkretisierung und Ergänzung der primären und sekundären Endpunkte und deren Analysen • Konkretisierung von Kriterien für einen patientenindividuellen Studienabbruch in Woche 12 <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 3 (24. August 2018):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Ergänzung von Studiendaten der M13-740-Studie • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Konkretisierung der Ein- und Ausschlusskriterien • Konkretisierung der Einnahme von Kortikosteroiden und topischen Steroiden während der Studie • Konkretisierung der Empfehlungen zur Verhütung • Konkretisierung der Studiendurchführung • Ergänzungen der sekundären Endpunkte • Beurteilung der embolischen und thrombotischen Ereignisse durch das CAC • Aktualisierung und Konkretisierung der UE und UESI • Entfernen des Abschnitts der mangelnden Wirksamkeit und Verschlimmerung der Krankheit • Konkretisierungen bezüglich Schwangerschaft • Konkretisierung der Formulierungen bezüglich opportunistischer Infektionen <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 4 (08. April 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Konkretisierung der Ausschlusskriterien • Konkretisierung der Studiendurchführung • Hinzufügen von sekundärem Wirksamkeitsendpunkt • Konkretisierung des Toxizitätsumgangs • Aktualisierung der relevanten Laborparameter • Konkretisierung der statistischen Methoden bezüglich der sekundären Endpunkte • Konkretisierung und Überarbeitung der Fußnoten <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 5 (11. Februar 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Einarbeitung von Langzeitstudiendaten • Entfernen der Patientenzahl und der maximalen Patientenzahl der Subgruppen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung des Studiendesigns/-plans • Konkretisierung der Ein- und Ausschlusskriterien • Hinzufügen von genetischem Polymorphismus von NUDT-15 als Marker für Intoleranz gegenüber AZA/6-MP • Aktualisierung der Liste starker CYP3A-Induktoren • Konkretisierung der Studiendurchführung • Erhöhung der Anzahl an Darmbiopsieproben auf ca. 200 Proben • Aktualisierung der Reihenfolge und Konkretisierung der sekundären Endpunkte • Konkretisierung von Kriterien für einen patientenindividuellen Studienabbruch bei Patienten mit einer gastrointestinalen Perforation oder venöser Thromboembolie • Konkretisierung bezüglich der Dokumentation der Prüfpräparate hinsichtlich leerer oder verwendeter Studienmedikationen • Konkretisierung der UESI und UE • Konkretisierung des Toxizitätsumgangs bei Patienten mit Herpes Zoster sowie regelmäßigen Hautuntersuchungen bei erhöhtem Hautkrebsrisiko • Entfernung der Hypothesentestung zum Vergleich von demografischen Merkmalen und Ausgangsdaten • Konkretisierung der statistischen Methoden bezüglich der sekundären Endpunkte • Konkretisierung der Annahmen bezüglich der Gesamtstudiengröße <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 6 (02. Dezember 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren und das Vervollständigen des Abkürzungsverzeichnisses • Konkretisierungen bezüglich COVID-19 • Konkretisierung der Studiendurchführung • Entfernen der Wirksamkeitsendpunkte der klinischen und endoskopischen Remission sowie des endoskopischen Ansprechens der bionativen und bioerfahrenen Patienten <p>Es gab vier SAP-Versionen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 2 (29. Januar 2018) gegenüber Version 1 (05. Oktober 2017):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung der Wirksamkeitsendpunkte • Ergänzung der Subgruppen <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 3 (28. Januar 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen hinsichtlich der Konsistenz in Bezug auf die Amendments und die behördlichen Richtlinien bezüglich einer Verringerung der Anzahl der Patienten in Part 2 • Aktualisierung der Reihenfolge der Endpunkte • Hinzufügung der NRI-C-Methode • Entfernung des LOCF-Vorgehens <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 4 (23. Juli 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipping Point Analyse anstelle von PMM als Sensitivitätsanalysen für primäre und sekundäre Endpunkte • Sensitivitätsanalyse der primären Endpunkte hinzugefügt • Entfernen von per Definition nicht anwendbaren Kriterien • Ergänzung weiterer Wirksamkeitsendpunkte • Ergänzung der SA4-Population und dazugehöriges TEAE für Patienten, die in beiden Behandlungsperioden Upadacitinib erhalten haben. • Korrektur der Baseline-SES-CD Variablen • ANCOVA-C durch ANCOVA ersetzt • Sensitivitätsanalyse zum zusätzlichen Wirksamkeitsendpunkt der Stuhlfrequenz hinzugefügt • Konkretisierung der UE-Analysedaten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen und Männer im im Alter von $\geq 18 - \leq 75$ Jahren, bzw. mit Mindestalter der jeweiligen lokalen Regularien zu Baseline • Bestätigte Diagnose von MC mindestens drei Monate vor Baseline. Entsprechende Dokumente zu den Ergebnissen von Biopsien, die die Diagnose MC bestätigen, müssen vorliegen. • SES-CD (ohne die Anwesenheit von verengten Komponenten) ≥ 6 (bzw. ≥ 4 für Patienten mit isolierter Ileum-Erkrankung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Tagesdurchschnittliche SF (flüssig oder sehr weich) ≥ 4 und/oder tagesdurchschnittliche AP Wert ≥ 2 zu Baseline • Bekannte Intoleranz oder inadäquates Ansprechen gegenüber mindestens einem der folgenden oral lokal wirkenden Kortikosteroiden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzeichen und Symptome einer anhaltenden aktiven Erkrankung während oder nach einer mindestens 4-wöchigen Behandlung mit 9 mg/Tag Budesonid oder 5 mg/Tag Beclomethason ○ Reduktion von oralem Budesonid auf ≤ 6 mg/Tag nicht möglich ohne erneutes Krankheitsauftreten • Bekannte Intoleranz oder inadäquates Ansprechen gegenüber mindestens einem der folgenden intravenösen oder oralen Kortikosteroiden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzeichen und Symptome einer anhaltenden aktiven Erkrankung, trotz mindestens einer Dosis Prednison (oder Ähnliches) ≥ 40 mg/Tag oral für mindestens drei Wochen oder intravenös für mindestens eine Woche ○ Reduktion von oralem Prednison (oder Ähnlichem) auf ≤ 10 mg/Tag nicht möglich ohne erneutes Krankheitsauftreten • Bekannte Intoleranz oder inadäquates Ansprechen gegenüber mindestens einem der folgenden Immunsuppressiva: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzeichen und Symptome einer anhaltenden aktiven Erkrankung, trotz mindestens eines der folgenden 12-wöchigen Behandlungsschemata: <ul style="list-style-type: none"> - AZA: ≥ 2 mg/kg/Tag in der nächstliegend gerundeten Tablettendosierung oder 6-Thioguanin-Nukleotid-Werte von > 235 pmol/8×10^8 RBC bei einer Dosis von < 2 mg/kg/Tag oder Notwendigkeit einer Dosisreduktion durch erhöhte 6-MP-Werte - 6-MP: ≥ 1 mg/kg/Tag in der nächstliegend gerundeten Tablettendosierung - MTX ≥ 25 mg/Woche subkutan oder intramuskulär • Bekannte Intoleranz oder inadäquates Ansprechen gegenüber mindestens einem der folgenden Biologika-Wirkstoffe:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens eine 6-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Infliximab (≥ 5 mg/kg intravenös zu Baseline und Woche 2 und 6) ○ Mindestens eine 4-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Adalimumab (160 mg subkutan zu Baseline und 80 mg in Woche 2) ○ Mindestens eine 4-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Certolizumab pegol (400 mg subkutan zu Baseline und Woche 2 und 4) ○ Mindestens eine 6-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Vedolizumab (300 mg intravenös zu Baseline und Woche 2 und 6) ○ Mindestens eine 8-wöchige Induktionsbehandlung bzgl. Ustekinumab (260 mg [≤ 55 kg] oder 390 mg [$> 55 - \leq 85$ kg] oder 520 mg [> 85 kg] intravenös und 90 mg subkutan in Woche 8) ○ Wiederauftreten von Symptomen während der planmäßigen Erhaltungsdosierung nach vorherigem klinischem Ansprechen auf die oben genannten Biologika <p>Eine Intoleranz gegenüber einem Biologikum kann bedingt sein, ist aber nicht darauf beschränkt, durch Infusionen, Reaktionen, Hautausschlag, Serumkrankheit, Anaphylaxie, erhöhte Leberenzyme, Demyelinisierung, Herzinsuffizienz, Infektion. Die Demonstration von Unverträglichkeit erfordert keine Mindestdosis oder Anwendungsdauer.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter dürfen keinen positiven Serum-Schwangerschaftstest zum Screening haben und müssen einen negativen Urin-Schwangerschaftstest zu Baseline vorweisen vor Einnahme der Studienmedikation. ● Weibliche Patienten müssen eine der folgenden Kriterien erfüllen: postmenopausal, sterilisiert oder Empfängnisverhütung durch mindestens eine der im Protokoll genannten Möglichkeiten. ● Männliche Patienten, die sexuell aktiv sind mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen der Nutzung einer der im Protokoll spezifizierten Methoden zur Empfängnisverhütung zustimmen. ● Der Patient muss sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, gemessen an Ergebnissen der Anamnese, des Laborprofils, der körperlichen Untersuchung, Bruströntgen und ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12-Kanal-EKG, das während des Screenings durchgeführt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer Einwilligungserklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit der Diagnose Colitis ulcerosa oder unbestimmte Colitis <p>Begleitende Medikationen und Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Einnahme von MC-bedingten Antibiotika mit keiner konstanten Dosis der Medikation mindestens 14 Tage vor Baseline, oder abgesetzte Medikation innerhalb von 14 Tagen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von oralen Aminosalicylaten, mit keiner konstanten Dosis der Medikation mindestens 14 Tage vor Baseline, oder abgesetzte Medikation innerhalb von 14 Tagen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von Kortikosteroiden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prednison oder äquivalente Dosis > 30 mg/Tag, oder ○ Budesonide > 9 mg/Tag, oder ○ Abweichende Dosierung zur Baseline-Dosierung innerhalb der letzten 14 Tage vor Baseline oder keine konstante Dosierung innerhalb der letzten 7 Tage vor Baseline • Patienten mit Einnahme von MTX <ul style="list-style-type: none"> ○ mit abweichender Dosierung zur Baseline-Dosierung über ≥ 42 Tage vor Baseline, und ○ ohne konstante Dosierung der Medikation ≥ 28 Tage vor Baseline <p>Medikationen und Behandlungen während der Screening-Periode:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektionen, die eine Behandlung nach sich ziehen mit intravenösen Anti-Infektiva innerhalb von 30 Tagen vor Baseline oder orale/intramuskuläre Anti-Infektiva innerhalb von 14 Tagen vor Baseline • Patienten, die eine parenterale Ernährung und/oder ausschließlich enterale Ernährung benötigen oder erhalten • Patienten, die orale oder parenterale traditionelle chinesische Medizin innerhalb 30 Tage vor Baseline erhielten. • Patienten, die einen Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor Baseline erhalten haben oder vermutlich einen innerhalb der Studie benötigen bis mindestens 30 Tage nach Einnahme der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten Studienmedikation (lokal längere Zeiträume).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Einnahme von Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil oder Thalidomid innerhalb von 30 Tagen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von AZA oder 6-MP innerhalb von 10 Tagen vor Baseline • Patienten mit fäkalen mikrobiellen Transplantationen innerhalb von 30 Tagen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von NSAID innerhalb von 7 Tagen vor Baseline, ausgenommen topische NSAID und niedrig dosiertes Aspirin für kardiovaskulären Schutz • Systemische Anwendung starker Cytochrom CYP3A-Hemmer oder starker CYP3A-Induktoren vom Screening bis zum Ende der Studie <p>Vorangegangene Medikationen und Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Einnahme von Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Infliximab, Natalizumab, Vedolizumab innerhalb von 8 Wochen vor Baseline • Patienten mit Einnahme von Ustekinumab innerhalb von 12 Wochen vor Baseline • Patient ist zu Behandlungsbeginn in einer weiteren klinischen Studie eingeschrieben oder wurde innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor Baseline mit einem Prüfpräparat behandelt. • Vorherige Verwendung von JAK-Inhibitoren innerhalb von 30 Tagen vor Baseline • Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von oralem Budesonid (oder Beclomethason) und Prednison o. ä. (außer topische Behandlungen oder Inhalatoren) innerhalb von 2 Wochen vor oder während der Screeningphase • Patienten, die intravenöse Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor oder während der Screeningphase erhalten haben. • Patienten, die einen therapeutischen Einlauf oder Suppositorium außerhalb von Screeningzwecken 2 Wochen vor der Endoskopie des Screenings oder während der Screeningphase erhalten haben. • Patienten, die eine Aphaese innerhalb von 60 Tagen vor oder während der Screeningphase erhalten haben. • Cannabiskonsum innerhalb von 2 Wochen vor Baseline oder vorheriger, nach Ermessen des Prüfarztes signifikanter, Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 6 Monate vor der Baselineuntersuchung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patient ist Empfänger einer Stammzelltransplantation (außer lokale Stammzelltherapie für perianale Fisteln). • Patient ist Empfänger einer Organtransplantation, die fortwährende Immunsuppression erfordert. <p>Morbus Crohn-bezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende MC-Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> ○ Abszess (abdominal oder perianal) ○ Symptomatische Darmstrikturen ○ Mehr als zwei vollständig fehlende Segmente der fünf Segmente terminales Ileum, rechtes Colon, Colon transversum, Colon sigmoideum und linkes Colon sowie Rektum ○ Fulminante Kolitis ○ Toxisches Megakolon ○ Manifestationen, bei denen während des Studienzeitraums eine Operation notwendig werden kann. • Patient mit Stoma oder ileoanalem Beutel • Diagnostizierte Erkrankungen, welche die Arzneimittelabsorption beeinträchtigen könnten, wie das Kurzdarmsyndrom. • Chirurgische Darmresektion innerhalb von 3 Monaten vor Baseline oder mehr als drei vergangene Darmresektionen <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive Clostridium difficile Stuhlprobe während des Screenings • Jede aktive, chronische oder rezidivierende Infektion, durch die der Patient nach Ermessen des Prüfarztes für die Studie ungeeignet ist, einschließlich HBV, HCV, rezidivierendes oder disseminiertes Herpes Zoster, disseminiertes Herpes simplex und HIV • Aktive Tuberkulose oder erfüllt Tuberkulose-Ausschlusskriterien • Vorheriges Malignom, ausgenommen erfolgreich behandeltes NMSC oder lokalisiertes Karzinom in situ des Gebärmutterhalses • Frühere oder derzeitige gastrointestinale Dysplasie, mit Ausnahme vollständig entfernter niedriggradiger dysplastischer Läsionen in einer Biopsie während oder vor der Endoskopie während des Screenings • Vorherige gastrointestinale Perforation, ausgenommen Appendizitis oder Stichverletzung, Divertikulitis, oder nach Einschätzung des Prüfarztes signifikant erhöhtes Risiko für GI-Perforation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Frauen, die schwanger sind, stillen oder eine Schwangerschaft während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments planen. • Männer, die während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis eine Vaterschaft oder Spermaspende planen. • Allergie oder Hypersensitivität auf einen systemisch verabreichten biologischen Wirkstoff oder dessen Bestandteile • Folgende Laborwerte innerhalb der Screening-Periode: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST > 2 x ULN ○ ALT > 2 x ULN ○ WBC < 2.500/μl ○ eGFR < 30 ml/min/1,73m² (nach simplifizierter 4-Variablen MDRD-Formel) ○ Hämoglobin < 9g/dl ○ Thrombozytenzahl < 100.000/μl ○ ANC < 1.200/μl ○ ALC < 750/μl • Folgende kardiovaskuläre oder thrombotische Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schlaganfall, Herzinfarkt oder Koronarstent innerhalb der letzten 6 Monate ○ Unkontrollierte Hypertonie (> 160/100 mmHg) • Vorherige klinisch bedeutsame Erkrankungen oder andere Gründe, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen, den Patienten an der Einnahme von Prüfmedikamenten hindern oder den Patienten durch die Teilnahme einem Risiko aussetzen würden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die multizentrische Studie wurde in 209 Studienzentren in 42 Ländern durchgeführt. Die Verantwortlichkeit liegt beim Sponsor.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie besteht aus 2 aufeinanderfolgenden Parts. <ul style="list-style-type: none"> • Part 1: Doppelblinde placebokontrollierte 12-wöchige Induktionsstudie mit einer Randomisierung im Zuteilungsverhältnis 2:1 (Upadacitinib:Placebo); Stratifizierung nach Einnahme von Kortikosteroiden zur Baseline (ja, nein), endoskopische Krankheitsschwere (SES-CD < 15, ≥ 15) und Anzahl an vorangegangener Biologika mit fehlgeschlagenem Ansprechen oder Intoleranz (0, 1, ≥ 1). Responder gehen über in die Studie M14-430, Non-Responder in Part 2.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ● Part 2: 12-wöchige erweiterte Induktionsphase für Non-Responder aus Part 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: Patienten aus Part 1, Placebo-Arm, Non-Responder. Diese erhalten nun Upadacitinib 45 mg QD oral in der doppelblinden Induktionsbehandlung bis Woche 24. ○ Kohorte 2: Patienten aus Part 1, Upadacitinib-Arm, Non-Responder. Diese erhalten nun Upadacitinib 30 mg QD oral in der doppelblinden Induktionsbehandlung bis Woche 24.
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	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Klinische Remission PRO</u>: Tagesdurchschnittlicher SF $\leq 2,8$ und tagesdurchschnittlicher AP Wert $\leq 1,0$ und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline ● <u>Klinische Remission CDAI</u>: CDAI < 150. ● <u>Anhaltendes klinisches Ansprechen</u>: Verbesserung um $\geq 60\%$ der tagesdurchschnittlichen SF und/oder Verbesserung um $\geq 35\%$ des tagesdurchschnittlichen AP Wertes und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline; oder klinische Remission PRO ● <u>Klinisches Ansprechen 100 (ΔCDAI 100)</u>: Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline ● <u>Klinisches Ansprechen PRO</u>: Verbesserung um $\geq 30\%$ der tagesdurchschnittlichen SF und/oder Verbesserung um $\geq 30\%$ des tagesdurchschnittlichen AP Wertes und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline ● <u>Endoskopische Remission</u>: SES-CD ≤ 4 und mindestens eine Reduktion um 2 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder einzelnen Variable ● <u>Endoskopisches Ansprechen</u>: Verbesserung des SES-CD $> 50\%$ gegenüber der Erhebung zur Baseline in der Induktionsstudie (oder für Patienten mit einem SES-CD = 4 zu Baseline, eine 2-Punkte-Reduktion gegenüber der Erhebung zu Baseline). <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Klinische Remission (EU/EMA: PRO; US/FDA:CDAI) zu Woche 12 ● Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>1A:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (EU/EMA: CDAI; US/FDA: PRO) zu Woche 12 • Klinische Remission PRO zu Woche 4 • Endoskopische Remission zu Woche 12 • Absetzen von Kortikosteroiden für MC und klinische Remission PRO zu Woche 12 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich des FACIT-F-Gesamtscores zu Woche 12 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich des IBDQ-Gesamtscores zu Woche 12 <p>1B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ΔCDAI 100 zu Woche 2 und 12 • Klinische Remission CDAI zu Woche 4 (EU/EMA) • Auftreten von MC-bezogenen Hospitalisierungen während Part 1 • Auflösung der EIM zu Woche 12 <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <p>Part 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission PRO zu Woche 2, 4, 8, und 12 • Klinische Remission CDAI zu Woche 2, 4, 8, und 12 • Anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 2, 4, 8, und 12 • Klinisches Ansprechen zu Woche 2, 4, 8, und 12 • ΔCDAI 100 zu Woche 2, 4, 8, und 12 • Klinische Remission PRO und endoskopische Remission zu Woche 12 • Klinische Remission CDAI und endoskopische Remission zu Woche 12 • Anhaltendes klinisches Ansprechen und endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 • Absetzen von Kortikosteroiden für MC und endoskopische Remission zu Woche 12 • Absetzen von Kortikosteroiden für MC und anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 12 • Absetzen von Kortikosteroiden für MC und endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 • Absetzen von Kortikosteroiden für MC zu Woche 12 • ≥ 50 % Reduktion in der Kortikosteroiddosis zu Woche 12 gegenüber der Erhebung zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des SES-CD > 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline oder endoskopische Remission zu Woche 12 • SES-CD ≤ 2 zu Woche 12 • SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen = 0 zu Woche 12 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 1 war zur Erhebung zu Baseline • SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≤ 1 in jedem Segment zu Woche 12 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 2 war zur Erhebung zu Baseline • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen = 3 in den Eingrenzungskomponenten zu Woche 12 • Endoskopische Remission zu Woche 12 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen zwischen 0 und 2 in allen intestinalen Segmenten zu Baseline • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen zwischen 0 und 2 in allen intestinalen Segmenten zu Baseline • Endoskopisches Ansprechen oder endoskopische Remission zu Woche 12 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen zwischen 0 und 2 in allen intestinalen Segmenten zu Baseline • CGHAS/IGHAS histologische Remission (CGHAS/IGHAS Wert ≤ 2) zu Woche 12 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline • Reduktion um ≥ 50 % der Ableitungsfisteln zu Woche 12 • Auflösung der Ableitungsfisteln zu Woche 12 • Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich der Anzahl an Tagen mit flüssigem oder sehr weichem Stuhl innerhalb der letzten 7 Tage zu Woche 12 • IBDQ-Remission (IBDQ ≥ 170 Punkte) zu Woche 4 und 12 • IBDQ-Ansprechen (Verbesserung des IBDQ ≥ 16 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline) zu Woche 4 und 12 • Ansprechen des IBDQ-Erschöpfung-Items (Verbesserung des IBDQ-Erschöpfung-Items ≥ 1) zu Woche 4 und 12 • Ansprechen der IBDQ-Darmsymptome-Domäne (Verbesserung der IBDQ-Darmsymptome-Domänenwert ≥ 8) zu Woche 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des FACIT-F-Gesamtscores ≥ 7 zu Woche 12 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Verbesserung des FACIT-F-Gesamtscores ≥ 9 zu Woche 12 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Verbesserung des FACIT-F-Gesamtscores ≥ 11 zu Woche 12 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Auflösung der EIM zu Woche 2, 4, 8 und 12 • Auftreten von Hospitalisierungen (jeglicher Ursache) bis Woche 12 • Auftreten von MC-bezogenen chirurgischen Eingriffen bis Woche 12 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline in <ul style="list-style-type: none"> ○ IBDQ zu Woche 4 und 12 ○ Einzelne IBDQ-Domänenwerte (Darm, Emotional, Sozial, Systemisch) zu Woche 4 und 12 ○ Einzelne IBDQ-Items in der Darmsymptom-Domäne (für Q1, Q5, Q9, Q13, Q17, Q20, Q22, Q24, Q26, Q29) zu Woche 4 und 12 ○ WPAI-CD zu Woche 4 und 12 ○ EQ-5D-5L zu Woche 4 und 12 ○ SF-36 zu Woche 4 und 12 ○ CSS zu Woche 4 und 12 ○ FC zu Woche 4 und 12 ○ hs-CRP zu Woche 2, 4, 8 und 12 ○ Tagesdurchschnittlicher AP Wert zu Woche 2, 4, 8 und 12 ○ Tagesdurchschnittlicher flüssige/sehr weiche SF zu Woche 2, 4, 8 und 12 ○ Tagesdurchschnittliche Gesamt-SF zu Woche 2, 4, 8 und 12 ○ CDAI zu Woche 2, 4, 8 und 12 ○ SES-CD zu Woche 12 ○ CGHAS/IGHAS zu Woche 12 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline ○ FACIT-F zu Woche 4 und 12 <p>Part 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission PRO zu Woche 16, 20 und 24 • Klinische Remission CDAI zu Woche 16, 20 und 24 • Anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 16, 20 und 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Ansprechen zu Woche 16, 20 und 24 • ΔCDAI 100 zu Woche 16, 20 und 24 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 24 • Endoskopische Remission zu Woche 24 • Klinische Remission PRO und endoskopische Remission zu Woche 24 • Klinische Remission CDAI und endoskopische Remission zu Woche 24 • Anhaltendes klinisches Ansprechen und endoskopisches Ansprechen zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und klinische Remission PRO zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und klinische Remission CDAI zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und endoskopische Remission zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC zu Woche 24 • Absetzen von Kortikosteroiden zur Behandlung von MC und endoskopisches Ansprechen zu Woche 24 • ≥ 50 % Reduktion in der Kortikosteroiddosis zu Woche 24 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Auflösung von EIM zu Woche 24 • Verbesserung des SES-CD > 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline oder endoskopische Remission zu Woche 24 • SES-CD ≤ 2 zu Woche 24 • SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen = 0 zu Woche 24 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 1 war zur Erhebung zu Baseline. • SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≤ 1 in jedem Element zu Woche 24 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 2 war zur Erhebung zu Baseline. • CGHAS/IGHAS histologische Remission (CGHAS/IGHAS Wert ≤ 2) zu Woche 24 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline • Reduktion um ≥ 50 % der Ableitungsfisteln zu Woche 24 • Auflösung der Ableitungsfisteln zu Woche 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung um $\geq 50\%$ gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich der Anzahl an Tagen mit flüssigem oder sehr weichem Stuhl innerhalb der letzten 7 Tage zu Woche 24 • Auftreten MC-bedingter Hospitalisierungen während Part 2 • Auftreten von Hospitalisierungen (jeglicher Ursache) während Part 2 • Auftreten von MC-bezogenen chirurgischen Eingriffen während Part 3 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline in <ul style="list-style-type: none"> ○ IBDQ zu Woche 24 ○ WPAI-CD zu Woche 24 ○ EQ-5D-5L zu Woche 24 ○ CSS zu Woche 24 ○ FACIT-F zu Woche 24 ○ SF-36 zu Woche 24 ○ FC zu Woche 16 und 24 ○ hs-CRP zu Woche 16, 20 und 24 ○ Tagesdurchschnittlicher AP Wert zu Woche 16, 20 und 24 ○ Tagesdurchschnittliche flüssige/sehr weiche SF zu Woche 16, 20 und 24 ○ Tagesdurchschnittliche Gesamt-SF zu Woche 16, 20 und 24 ○ CDAI zu Woche 16, 20 und 24 ○ SES-CD zu Woche 24 ○ CGHAS/IGHAS zu Woche 24 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline • Zeit bis zum klinischen Ansprechen PRO • Zeit bis zum anhaltenden klinischen Ansprechen • Zeit bis zur klinischen Remission PRO • Zeit bis zur klinischen Remission CDAI • Zeit bis zum klinischen Ansprechen 100 (ΔCDAI 100) <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiebedingte UE • Schwerwiegende UE (SUE) • UE von speziellem Interesse (UESI) • UE, die zum Therapieabbruch führen • Vitalparameter und Laboruntersuchungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Siehe Amendments unter Punkt 3b</u>
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Klinische Remission PRO zu Woche 12:</u> Unter der Annahme einer klinischen Remission PRO zu Woche 12 bei 33 % der Patienten im Upadacitinib-Arm vs. 15 % der Patienten im Placebo-Arm ergibt sich eine Stichprobengröße von 501 Patienten, randomisiert 2:1 (Upadacitinib: 334 Patienten; Placebo: 167 Patienten), die mindestens eine Power von 95 % hat unter Verwendung eines zweiseitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 5 %, um einen Unterschied von mindestens 18 % zu erzielen.</p> <p><u>Klinische Remission CDAI zu Woche 12:</u> Unter der Annahme einer klinischen Remission CDAI zu Woche 12 bei 45 % der Patienten im Upadacitinib-Arm vs. 21,5 % der Patienten im Placebo-Arm: Unter Verwendung eines zweiseitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 5 % genügt die oben genannte Anzahl an Patienten, um eine Power von wenigstens 95 % bei einem Unterschied von mindestens 18 % zu erzielen.</p> <p><u>Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12:</u> Unter der Annahme des Erreichens des endoskopischen Ansprechens von mindestens 28,5 % der Patienten im Upadacitinib-Arm vs. 11,5 % der Patienten im Placebo-Arm: Unter Verwendung eines zweiseitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 5 % genügt die oben genannte Anzahl an Patienten, um eine Power von wenigstens 95 % bei einem Unterschied von mindestens 17 % zu erzielen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig, da keine Interimsanalyse geplant war.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgt mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><u>Randomisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Part 1: Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Upadacitinib:Placebo) • Part 2: erweiterte Induktionsphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: Patienten aus Part 1, Placebo-Arm, Non-Responder: erhalten nun Upadacitinib 45 mg QD ○ Kohorte 2: Patienten aus Part 1, Upadacitinib-Arm, Non-Responder: erhalten nun Upadacitinib 30 mg QD <p><u>Stratifizierungsparameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline (ja, nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Endoskopische Krankheitsschwere (SES-CD < 15, ≥ 15) • Anzahl vorangegangener Biologika mit vorherigem inadäquatem Ansprechen oder Intoleranz (0, 1, ≤ 1)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IRT (unabhängig und zentral).
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Die Randomisierungssequenz wird in einem validierten, zugriffsbeschränkten Randomisierungssystem generiert. Der Prüfarzt nimmt mittels IRT den Patienten in die Studie auf. Das IRT weist den Patienten die Studienmedikation basierend auf der Randomisierungssequenz zu (bei Re-Screening wird die Screening-Nummer der ersten Visite verwendet).
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Part 1:</p> <p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Part 2:</p> <p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Der Randomisierungscode blieb vertraulich bis zum Database lock und bis zur geplanten Datenanalyse. Im medizinischen Notfall hat das IRT Zugriff auf die entblindeten Patientendaten.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für alle Wirksamkeitsanalysen und alle Baseline-Analysen wird das ITT1 Analysis Set verwendet.</p> <p>Die ITT1H/ITT1-Population aus Part 1 wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für alle primären und sekundären Endpunkte wird unter Verwendung des multiplen Testverfahrens mit festgelegter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sequenz getestet, um eine starke Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) sicherzustellen. Analysen aller weiteren Wirksamkeitsendpunkte für Part 1 werden unter Verwendung der ITT1-Population auf dem nominalen Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) durchgeführt.</p> <p><u>Stetige Variablen:</u> MMRM bzw. ANCOVA</p> <p>Es wird ein modellbasierter Mittelwert mit Standardfehler berechnet. Der Mittelwert der Variablen zu Baseline und zu den Visiten wird ebenfalls für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden mittels MMRM analysiert. Für kontinuierliche Variablen für die nur ein Wert nach Baseline verfügbar ist, wird das ANCOVA-Modell zur Analyse genutzt.</p> <p><u>Kategoriale Variablen:</u> CMH-Test bzw. Chi-Quadrat-Test</p> <p>Binäre Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines CMH-Tests analysiert und nach Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein), endoskopischen Krankheitsschwere (SES-CD < 15, ≥ 15) und Anzahl vorangegangener Biologika mit fehlgeschlagenem Ansprechen oder Intoleranz (0, 1, > 1) stratifiziert. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland und Robins (1985).</p> <p>Punktschätzungen und 95 %-Konfidenzintervalle für den Unterschied in den Anteilen zwischen den Behandlungsgruppen werden berechnet. Die Konstruktion des KI für die gemeinsame Risikodifferenz basiert auf einer nach den Stratifizierungsfaktoren adjustierten Mantel-Haenszel-Schätzung.</p> <p>Imputation fehlender Werte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NRI, NRI-C, NRI-NC • MI • AO • MMRM • ANCOVA
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen der ITT1-Population durchgeführt anhand folgender Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (\leq Median, $>$ Median) • Alter (≥ 18 Jahre – < 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geografische Region (Nordamerika, Süd-/Zentralamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, andere) • Abstammung (weiß, nicht weiß)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanisch-indianisch/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/weitere pazifische Inselbewohner, asiatisch, multipel) • Gewicht (\leq Median, $>$ Median) • BMI (Untergewicht $< 18,5$ kg/m², Normalgewicht $\geq 18,5 - < 25$ kg/m², Übergewicht $\geq 25 - < 30$ kg/m², Adipös ≥ 30 kg/m²) • Baseline FC (≤ 250 mg/kg, > 250 mg/kg) • Behandlung mit Kortikosteroiden zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • Behandlung mit Immunsuppressiva zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • Behandlung mit Aminosalicylaten zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • Behandlung mit Antibiotika zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • hs-CRP zu Baseline (≤ 5 mg/l, > 5 mg/l) • CDAI zu Baseline (≤ 300, > 300) • SF (sehr dünn/flüssig) zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • AP Wert zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • SES-CD zu Baseline (< 15, ≥ 15) • Lokalisierung des MC zu Baseline (Colon, Ileum, Ileocolon) • Krankheitsdauer (≤ 5 Jahre, > 5 Jahre) • Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Biologika-Therapien (≤ 1, > 1) • Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (1, > 1) • Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Ustekinumab-Therapien (ja, nein) • Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Vedolizumab/Natalizumab-Therapien (ja, nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>a) Upadacitinib: N = 350 Placebo: N = 176</p> <p>b) Upadacitinib: N = 350 Placebo: N = 176</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) Upadacitinib: N = 350 Placebo: N = 176
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 07. Dezember 2017 Letzter Patient letzte Visite: 13. Januar 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regelkonform beendet.

a: nach CONSORT 2010.

6-MP: 6-Mercaptopurin; ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AO: As Observed; AP: Abdominale Schmerzen; AST: Aspartat-Aminotransferase; AZA: Azathioprin; BMI: Body Mass Index; CAC: COVID-19-Associated Coagulopathy; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CGHAS: Colonic Global Histologic Disease Activity Score; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CSS: Crohn's Symptom Severity; CYP: Cytochrom P450; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EIM: Extraintestinale Manifestation(en); EKG: Elektrokardiogramm; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimensions 5 levels; EU: Europäische Union; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FC: Fäkales Calprotectin; FDA: Food and Drug Administration; GI: Gastrointestinaltrakt; HBc Ab: Hepatitis B Core Antibody; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IGHAS: Ileal Global Histologic Disease Activity Score; IRT: Interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; JAK: Januskinase; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MC: Morbus Crohn; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MTX: Methotrexat; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; NRI-NC: Non-Responder-Imputation ohne COVID-19; NSAID: Nicht steroidales Antirheumatikum; NUDT-15: Nudix Hydrolase-15; PMM: Pattern-Mixture-Modell; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QD: Einmal täglich; RBC: Erythrozyt; SA: Safety Analysis; SAP: Statistischer Analyseplan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form – 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: Obere Normgrenze; WBC: Weiße Blutkörperchen; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment – Crohn's Disease

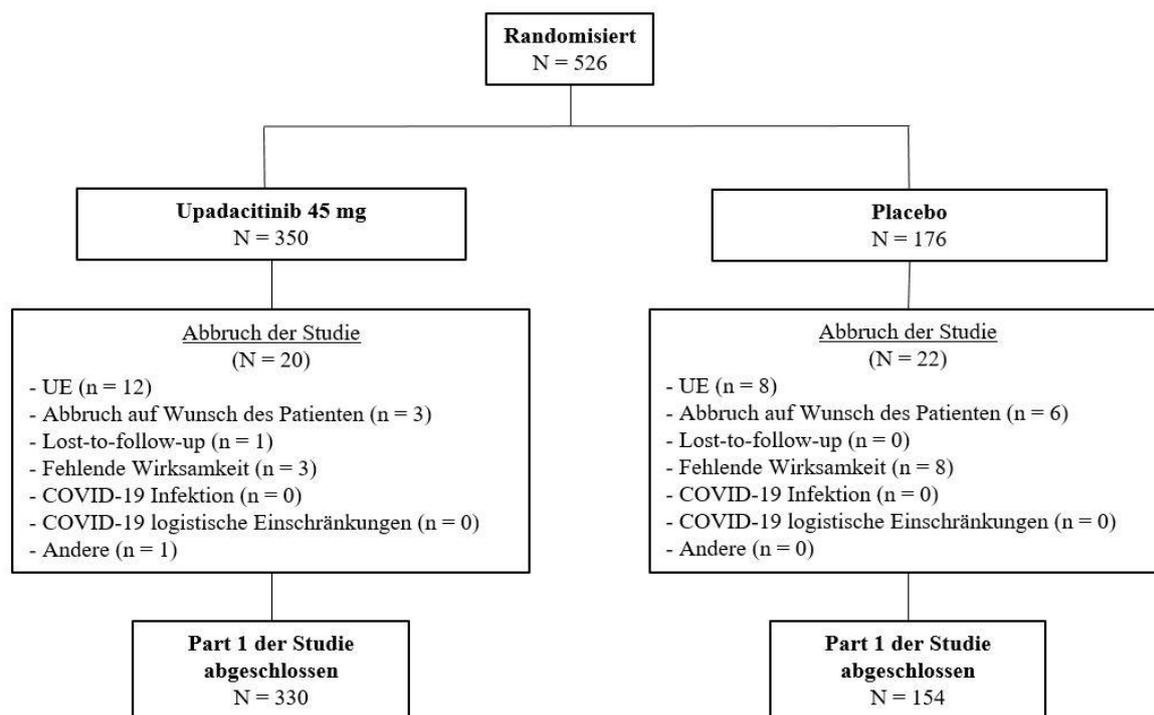


Abbildung 4: Flussdiagramm für die Studie U-EXCEL (M14-433; RCT)

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie U-ENDURE (M14-430)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Substudie 1:</u></p> <p>Primäres Ziel: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Upadacitinib-Dosierungen im Vergleich zu Placebo als Erhaltungstherapie bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC), die auf die Upadacitinib-Induktionstherapie in den Studien M14-431 oder M14-433 angesprochen haben.</p> <p>Koprimäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (basierend auf PRO (EU/EMA) bzw. CDAI (US/FDA)) zu Woche 52 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 <p>Studienhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit der klinischen Remission (EU/EMA: PRO; US/FDA: CDAI) zu Woche 52 in der Upadacitinib-Gruppe gegenüber Placebo • Überlegenheit des endoskopischen Ansprechens zu Woche 52 in der Upadacitinib-Gruppe gegenüber Placebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Substudie 2:</u></p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Upadacitinib-Langzeittherapie bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die an den Phase-III-Upadacitinib Induktions- und Erhaltungsstudien teilgenommen haben.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Erhaltungs- und Langzeitstudie</p> <p>Zuteilungsverhältnis in Substudie 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Upadacitinib 45 mg QD-Responder aus M14-431 Part 1 und 2 und M14-433 Part 1: 1:1:1 (Upadacitinib 15 mg QD : Upadacitinib 30 mg QD: Placebo) • Kohorte 2: Placebo-Responder aus M14-431 und M14-433: verblindete Placebo-Gabe • Kohorte 3: Upadacitinib 30 mg QD-Responder der erweiterten Induktionsphase aus M14-431 und M14-433: verblindete Upadacitinib 30 mg QD-Gabe <p>Zuteilungsverhältnis in Substudie 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 4: Patienten mit klinischem Ansprechen innerhalb der erweiterten Induktionsphase von M14-431: offene Upadacitinib 30 mg QD-Gabe • Kohorte 5: Patienten, die Substudie 1 abgeschlossen haben: Fortführung doppelblinder Behandlung mit dem Studienmedikament der Substudie 1 (Placebo, 15 oder 30 mg QD Upadacitinib)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab sieben globale Amendments zur ersten Protokollversion vom 05. Juni 2017.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 1 (02. Oktober 2017):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern, Konkretisierungen von Beschreibungen, Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Konkretisierung zugelassener topischer Steroide • Konkretisierung der Studiendurchführung • Konkretisierung hinsichtlich Blutentnahmen • Aktualisierung der Reihenfolge und Konkretisierung der sekundären Endpunkte • Endpunkte hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung bezüglich keiner Notwendigkeit von Dosierungstagebüchern der Patienten • Konkretisierungen der UE und UESI • Konkretisierung bezüglich des Toxizitätsumgangs bei Patienten mit positivem HBc Ab zu Baseline • Konkretisierungen zur Bestimmung des Umfangs der Studienpopulation • Bestimmung der Upadacitinib Plasmakonzentration in Woche 22 der Substudie 1 entfernt • Optionale intestinale Biopsie in der Woche 52/PD-Untersuchung der Substudie 1 entfernt • Aktualisierungen der Fußnoten • Verteilung der Studienmedikamente in Woche 4 der Substudie 2 entfernt • Patientenfragebögen in Woche 240 der Substudie 2 hinzugefügt <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 2 (24. Januar 2018):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Ergänzung von Vedolizumab als unzulässige Therapie • Konkretisierungen der Kriterien des patientenindividuellen Abbruchs aufgrund unzureichenden Ansprechens nach einer Rescue-Therapie <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 3 (24. August 2018):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen, um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Ergänzung von Studiendaten der M13-740-Studie • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Konkretisierungen bezüglich des Beendens der Placebo-Gabe in der offenen Phase der Substudie 2 und Hinzufügen einer Dosiserhöhung von Upadacitinib bei Nichtansprechen oder unzureichendem Ansprechen in Woche 0 der Substudie 2 • Konkretisierung der Ausschlusskriterien • Konkretisierung der Einnahme von Kortikosteroiden und topischen Steroiden während der Studie • Konkretisierung unzulässiger Therapien • Konkretisierungen der Rescue-Therapie • Konkretisierung der Empfehlungen zur Verhütung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung der Studiendurchführung • Ergänzung von Endpunkten • Beurteilung der embolischen und thrombotischen Ereignisse durch das CAC • Aktualisierung und Konkretisierung der UE und UESI • Entfernen des Abschnitts der Mangelnden Wirksamkeit und Verschlimmerung der Krankheit • Konkretisierungen bezüglich Schwangerschaft • Konkretisierung der Formulierungen bezüglich opportunistischer Infektionen <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 4 (04. April 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Konkretisierung des Studiendesigns/Studienplans • Konkretisierung der Ausschlusskriterien • Konkretisierungen der Rescue-Therapie • Konkretisierung der Studiendurchführung • Konkretisierung der statistischen Methoden bezüglich der sekundären Endpunkte und Aktualisierung der Größe der Studienpopulation • Konkretisierung und Überarbeitung der Fußnoten <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 5 (11. Februar 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern und Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Einarbeitung von Langzeitstudien Daten • Konkretisierung des Studiendesigns/-plans • Konkretisierung der Ein- und Ausschlusskriterien • Aktualisierung der Liste starker CYP3A-Induktoren • Aktualisierung der Reihenfolge und Konkretisierung der Wirksamkeitsvariablen • Konkretisierung von Kriterien für einen patientenindividuellen Studienabbruch • Konkretisierung bezüglich der Dokumentation der Prüfpräparate bei leeren oder verwendeten Studienmedikationen • Konkretisierung der UESI • Konkretisierung des Toxizitätsumgangs bei Patienten mit Herpes Zoster sowie regelmäßigen Hautuntersuchungen bei erhöhtem Hautkrebsrisiko

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Sicherheitsvorkehrung bezüglich venöser Thromboembolien • Entfernung der Hypothesentestung zum Vergleich von demografischen Merkmalen und Ausgangsdaten • Konkretisierung der statistischen Methoden bezüglich der sekundären Endpunkte <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 6 (25. Oktober 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern, Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren und Vervollständigen des Abkürzungsverzeichnisses • Konkretisierungen bezüglich COVID-19 • Studienpopulation der Kohorte 1 aktualisiert • Konkretisierung der Studiendurchführung • Konkretisierungen der SAP bezüglich des Zeitplans und des Database lock <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 7 (16. November 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beseitigung von Rechtschreibfehlern, Änderungen um die Konsistenz des Protokolls zu wahren • Aktualisieren der Hintergrundinformationen mit neuen Daten • Hinzufügen weiterer Wirksamkeitsendpunkte und Konkretisierung der Analysen • Konkretisierungen der Kontaktinformation <p>Es gab vier SAP-Versionen. Hierbei gibt es von Version 3 je eine SAP-Version für die zwei Substudien der Studie M14-430 und SAP Version 4 beinhaltet nur die Substudie 1.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 2 (29. Januar 2018) gegenüber Version 1 (05. Oktober 2017):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierungen der Wirksamkeitsendpunkte • Anpassungen des grafischen Testverfahrens zum Einbeziehen des Holm-Verfahrens anstelle des Hochberg-Verfahrens für die Endpunkte der Gruppe 1B • Ergänzung der Subgruppen • Konkretisierung der Analyse der kontinuierlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 3 Substudie 1 (25. Juni 2021):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen bezogen auf die Erhaltung der Konsistenz in Bezug auf die Amendments und die behördlichen Richtlinien • Konkretisierung und Aktualisierung der Reihenfolge der Endpunkte • Hinzufügung der NRI-C-Methode • Entfernung des LOCF-Vorgehens • Tipping Point Analyse anstelle von PMM als Sensitivitätsanalysen • Estimand Definitionen für primäre und sekundäre Endpunkte hinzugefügt • Konkretisierungen bezüglich des CGHAS/IGHAS-Histologie-Remissionsendpunkts <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 3 Substudie 2 (10. April 2022):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysen der Substudie 2 hinzugefügt <p><u>Wesentliche Änderungen in SAP Version 4 Substudie 1 (05. April 2022):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierungen der Definitionen • Entfernen vom Studienabbruch als interkurrentes Ereignis • Konkretisierungen bezüglich der zeitlichen Angaben der CGHAS/IGHAS-Endpunkte • Ergänzung weiterer Wirksamkeitsendpunkte • Aktualisierung der Zeitpläne bezüglich EIM-Untersuchungen • Sensitivitätsanalysen (RTB-MI) für kontinuierliche sekundäre Endpunkte hinzugefügt • Sensitivitätsanalysen zu den primären Endpunkten hinzugefügt • Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Tagesdurchschnittliche Gesamt-SF zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52“ hinzugefügt • Ergänzungen in den Subgruppenanalysen • Entfernen des Behandlungsunterschieds und Konfidenzintervalls bezüglich der Anpassung an die Größe der Studienpopulation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p><u>Substudie 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Ansprechen in Studie M14-431 oder Studie M14-433 • Patienten mit abgeschlossener Woche 12 oder Woche 24 aus der Studie M14-431 oder Studie M14-433 (die finale Endoskopie kann fehlen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>falls diese COVID-19-bedingt nicht durchgeführt werden konnte).</p> <p><u>Substudie 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die Woche 52 der Substudie 1 und die Woche 52 Endoskopie abgeschlossen haben (die Endoskopie kann fehlen, falls diese COVID-19-bedingt nicht durchgeführt werden kann). • Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 24 sowie Woche 24 Visite in Part 3/Kohorte 3 der Studie M14-431 <p><u>Substudie 1 und 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten müssen eine der folgenden Kriterien erfüllen: postmenopausal, sterilisiert oder Empfängnisverhütung durch mindestens eine der im Protokoll genannten Möglichkeiten. • Vorliegen einer Einwilligungserklärung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p><u>Substudie 1 und 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes als für die Studie ungeeignet eingeschätzt werden • Patienten mit bekannter Hypersensitivität auf Upadacitinib oder dessen Bestandteile oder einem UE innerhalb der Studie M14-431, M14-433, oder Substudie 1 der Studie M14-430, wodurch die Patienten ungeeignet für die Studie sind. • Patienten, die einen Lebendimpfstoff innerhalb von mindestens 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation (lokal längere Zeiträume) benötigen. • Weibliche Patienten mit einem bestätigten positiven Schwangerschaftstest bei der letzten Behandlung in den Studien M14-431, M14-433 oder Substudie 1 der Studie M14-430 oder Frauen, die eine Schwangerschaft während der Studienzeit planen. • Patient erfüllt nicht die Voraussetzungen bezüglich vorheriger oder begleitender Medikamenteneinnahme der Studien M14-431, M14-433 oder Substudie 1 der Studie M14-430. • Jede aktive, chronische oder rezidivierende Infektion, durch die der Patient nach Ermessen des Prüfarztes für die Studie ungeeignet ist. Patienten mit behandlungsbedürftigen Infektionen können in die Studie aufgenommen, jedoch noch nicht mit dem Studienmedikament behandelt werden, bis die Infektion vorüber ist. • Aktive oder unbehandelte Tuberkulose • In der Endoskopie der finalen Untersuchung der Studien M14-431, M14-433 oder Substudie 1 der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie M14-430 festgestellte hochgradiger Kolon Dysplasie oder Malignität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle oder vorherige Malignität oder lymphoproliferative Erkrankung sowie Anzeichen dafür, wie Lymphknotenschwellung oder Milzvergrößerung (außer erfolgreich behandeltes nicht metastasiertes kutanes Plattenepithel, Basalzellkarzinom oder lokalisiertes Karzinom in situ des Gebärmutterhalses) • Unzureichend behandelte Krankheiten wie Diabetes, instabile ischämische Herzerkrankung, mäßige oder schwere kongestive Herzinsuffizienz, kürzlicher Schlaganfall oder jede andere Erkrankung, die den Patienten durch die Teilnahme einem Risiko aussetzen würde. • Folgende Laborwerte direkt vor der Woche 0 Visite: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST > 3 x ULN ○ ALT > 3 x ULN ○ WBC < 2.500/µl ○ ANC < 1.000/µl ○ Thrombozytenzahl < 50.000/µl ○ ALC < 500/µl ○ Hämoglobin < 8 g/dl • Patient ist zu Behandlungsbeginn in einer weiteren interventionellen klinischen Studie eingeschrieben.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die multizentrische Studie wurde in 277 Studienzentren in 43 Ländern durchgeführt. Die Verantwortlichkeit liegt beim Sponsor.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie besteht aus 2 gleichzeitig ablaufenden Substudien. Substudie 1 setzt sich aus 3 Kohorten zusammen, Substudie 2 beinhaltet 2 Kohorten.</p> <p>Substudie 1: Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 52-wöchige Erhaltungsstudie bestehend aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Upadacitinib 45 mg QD-Responder aus M14-431 Part 1 und 2 und M14-433 Part 1 im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (Upadacitinib 15 mg: Upadacitinib 30 mg: Placebo); Stratifizierung nach vorangegangener Induktionspopulation (U-EXCEL bioerfahren, U-EXCEL bionaiv, U-EXCEED Part 1/Part 3, U-EXCEED Part 2), klinischer Remission (ja, nein) und endoskopischem Ansprechen (ja, nein) zu Beginn der Substudie 1 • Kohorte 2: Placebo-Responder aus M14-431 und M14-433 erhalten verblindete Placebo-Gaben. • Kohorte 3: Upadacitinib 30 mg QD-Responder der erweiterten Induktionsphase aus M14-431

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und M14-433 erhalten verblindet Upadacitinib 30 mg QD-Gaben.</p> <p>Substudie 2: 240-wöchige Langzeittherapie bestehend aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 4: Patienten mit klinischem Ansprechen innerhalb der erweiterten Induktionsphase von M14-431 erhalten offen Upadacitinib 30 mg QD. • Kohorte 5: Patienten, die Substudie 1 abgeschlossen haben, erhalten eine Fortführung der doppelblinden Behandlung mit dem Studienmedikament der Substudie 1 (Placebo, 15 oder 30 mg QD Upadacitinib).
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	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Klinische Remission PRO</u>: Tagesdurchschnittlicher SF $\leq 2,8$ und tagesdurchschnittlicher AP Wert $\leq 1,0$ und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline • <u>Klinische Remission CDAI</u>: CDAI < 150 • <u>Anhaltendes klinisches Ansprechen</u>: Verbesserung um $\geq 60\%$ der tagesdurchschnittlichen SF und/oder Verbesserung um $\geq 35\%$ des tagesdurchschnittlichen AP Wertes und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline; oder klinische Remission PRO • <u>Klinisches Ansprechen 100 (ΔCDAI 100)</u>: Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline • <u>Klinisches Ansprechen PRO</u>: Verbesserung um $\geq 30\%$ der tagesdurchschnittlichen SF und/oder Verbesserung um $\geq 30\%$ des tagesdurchschnittlichen AP Wertes und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline • <u>Endoskopische Remission</u>: SES-CD ≤ 4 und mindestens eine Reduktion um 2 Punkte gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder einzelnen Variable • <u>Endoskopisches Ansprechen</u>: Verbesserung des SES-CD $> 50\%$ gegenüber der Erhebung zu Baseline in der Induktionsstudie (oder für Patienten mit einem SES-CD = 4 zu Baseline, eine 2-Punkte-Reduktion gegenüber der Erhebung zu Baseline). <p>Substudie 1:</p> <p><u>Primäre Endpunkte</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (EU/EMA: PRO; US/FDA:CDAI) zu Woche 52 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 <p><u>Sekundäre Endpunkte</u>:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (EU/EMA: CDAI; US/FDA: PRO) zu Woche 52 • Endoskopische Remission zu Woche 52 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich des IBDQ-Gesamtscores zu Woche 52 • ΔCDAI 100 zu Woche 52 • Keine MC-bedingte Einnahme von Kortikosteroiden mindestens 90 Tage vor Woche 52 und klinische Remission PRO zu Woche 52 • Absetzen von Kortikosteroiden für MC mindestens 90 Tage vor Woche 52 und klinische Remission PRO zu Woche 52 (Patienten mit MC-bedingter Kortikosteroideinnahme zu Induktions-Baseline) • Klinische Remission PRO zu Woche 52 bei Patienten mit klinischer Remission PRO zu Woche 0 • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich des FACIT-F-Gesamtscores zu Woche 52 • Klinische Remission PRO und endoskopische Remission zu Woche 52 • Auftreten von MC-bezogenen Hospitalisierungen während Part der 52-wöchigen doppelblinden Erhaltungsstudie • Auflösung der EIM zu Woche 52 <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission PRO und endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 • Klinische Remission CDAI und endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 • Anhaltendes klinisches Ansprechen und endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 • Klinische Remission PRO zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 • Anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 • Klinisches Ansprechen PRO zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 • Klinische Remission CDAI zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 • ΔCDAI 100 zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 • Verbesserung des SES-CD > 50 % gegenüber der Erhebung zu Induktions-Baseline oder endoskopische Remission zu Woche 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • SES-CD ≤ 2 zu Woche 52 • SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen = 0 zu Woche 52 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 1 zur Erhebung zu Induktions-Baseline war. • SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≤ 1 in jedem Element zu Woche 52 bei Patienten, deren SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 2 zur Erhebung zu Induktions-Baseline war. • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen = 3 in den Eingrenzungskomponenten zu Woche 52 • Endoskopische Remission zu Woche 52 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen zwischen 0 und 2 in allen intestinalen Segmenten zu Induktions-Baseline • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen zwischen 0 und 2 in allen intestinalen Segmenten zu Induktions-Baseline • Endoskopisches Ansprechen oder endoskopische Remission zu Woche 52 bei Patienten mit SES-CD-Subscore für ulzerierte Oberflächen zwischen 0 und 2 in allen intestinalen Segmenten zu Induktions-Baseline • Absetzen von Kortikosteroiden für MC und anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 52 (Patienten mit MC-bedingter Kortikosteroideinnahme zu Induktions-Baseline) • Absetzen von Kortikosteroiden für MC und endoskopische Remission zu Woche 52 (Patienten mit MC-bedingter Kortikosteroideinnahme zu Induktions-Baseline) • Absetzen von Kortikosteroiden für MC und endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 (Patienten mit MC-bedingter Kortikosteroideinnahme zu Induktions-Baseline) • Absetzen von Kortikosteroiden für MC zu Woche 0 und keine Einnahme von Kortikosteroiden bis Woche 52 (Patienten mit MC-bedingter Kortikosteroideinnahme zu Induktions-Baseline) • CGHAS/IGHAS histologische Remission (CGHAS/IGHAS Wert ≤ 2) zu Woche 52 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Induktions-Baseline • Auflösung der Ableitungsfisteln zu Woche 52 • Reduktion um ≥ 50 % der Ableitungsfisteln zu Woche 52 • Verbesserung um ≥ 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline hinsichtlich der Anzahl an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tagen mit flüssigem oder sehr weichem Stuhl innerhalb der letzten 7 Tage zu Woche 52</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBDQ-Remission (IBDQ \geq170 Punkte) zu Woche 12 und 52 • IBDQ-Ansprechen (Verbesserung des IBDQ \geq 16 Punkte gegenüber der Erhebung zu Induktions-Baseline) zu Woche 12 und 52 • Ansprechen des IBDQ-Erschöpfung-Items (Verbesserung des IBDQ-Erschöpfung-Items \geq 1) zu Woche 12 und 52 • Ansprechen der IBDQ-Darmsymptome-Domäne (Verbesserung der IBDQ-Darmsymptome-Domänenwert \geq 8) zu Woche 52 • Verbesserung des FACIT-F-Gesamtscores \geq 7 zu Woche 52 gegenüber der Erhebung zu Induktions-Baseline • Verbesserung des FACIT-F-Gesamtscores \geq 9 zu Woche 52 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Verbesserung des FACIT-F-Gesamtscores \geq 11 zu Woche 52 gegenüber der Erhebung zu Baseline • Auflösung der EIM zu Woche 12 und 52 • Auflösung der klassischen EIM zu Woche 12 und 52 • Auflösung der Arthropathie-EIM zu Woche 12 und 52 • Auftreten von Hospitalisierungen (jeglicher Ursache) während der 52-wöchigen Erhaltungsstudie • Auftreten von chirurgischen Eingriffen während der 52-wöchigen Erhaltungsstudie • Auftreten von MC-bezogenen chirurgischen Eingriffen während der 52-wöchigen Erhaltungsstudie • Veränderung gegenüber Woche 0 in <ul style="list-style-type: none"> ○ CDAI zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ IBDQ zu Woche 12 und 52 ○ Einzelnen IBDQ-Domänenwerten (Darm, Emotional, Sozial, Systemisch) zu Woche 12 und 52 ○ Einzelnen IBDQ-Items in der Darmsymptom-Domäne (für Q1, Q5, Q9, Q13, Q17, Q20, Q22, Q24, Q26, Q29) zu Woche 12 und 52 ○ WPAI-CD zu Woche 12 und 52 ○ EQ-5D-5L zu Woche 12 und 52 ○ FACIT-F zu Woche 12 und 52 ○ SF-36 zu Woche 12 und 52 ○ CSS zu Woche 12 und 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Tagesdurchschnittlicher AP Wert zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ Tagesdurchschnittlicher flüssige/sehr weiche SF zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ FC zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ hs-CRP zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ hs-CRP zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 bei Patienten mit hs-CRP \geq 5 mg/l zu Induktions-Baseline ○ SES-CD zu Woche 52 ○ CGHAS/IGHAS zu Woche 52 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline ● Veränderung gegenüber der Erhebung zu Induktions-Baseline in <ul style="list-style-type: none"> ○ CDAI zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ IBDQ zu Woche 12 und 52 ○ Einzelnen IBDQ-Domänenwerten (Darm, Emotional, Sozial, Systemisch) zu Woche 12 und 52 ○ Einzelnen IBDQ-Items in der Darmsymptom-Domäne (für Q1, Q5, Q9, Q13, Q17, Q20, Q22, Q24, Q26, Q29) zu Woche 12 und 52 ○ WPAI-CD zu Woche 12 und 52 ○ EQ-5D-5L zu Woche 12 und 52 ○ FACIT-F zu Woche 12 und 52 ○ SF-36 zu Woche 12 und 52 ○ CSS zu Woche 12 und 52 ○ Tagesdurchschnittlicher AP Wert zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ Tagesdurchschnittlicher flüssiger/sehr weicher SF zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ Tagesdurchschnittliche Gesamt-SF zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ FC zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ hs-CRP zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 ○ hs-CRP zu Woche 4, 12, 22, 32, 42 und 52 bei Patienten mit hs-CRP \geq 5 mg/l zu Induktions-Baseline ○ SES-CD zu Woche 52 ○ CGHAS/IGHAS zu Woche 52 bei Patienten mit abnormaler Histologie zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur klinischen Remission PRO bei Patienten ohne klinische Remission PRO zu Woche 0 • Zeit bis zur klinischen Remission CDAI bei Patienten ohne klinische Remission CDAI zu Woche 0 • Zeit bis zum anhaltenden klinischen Ansprechen bei Patienten ohne anhaltendes klinisches Ansprechen zu Woche 0 • Zeit bis zum klinischen Ansprechen 100 (ΔCDAI 100) bei Patienten ohne klinisches ΔCDAI 100 Ansprechen zu Woche 0 <p>Substudie 2:</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von UE im Laufe der Zeit <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission PRO im Laufe der Zeit • Anhaltendes klinisches Ansprechen im Laufe der Zeit • Klinisches Ansprechen im Laufe der Zeit • Klinische Remission CDAI im Laufe der Zeit • ΔCDAI 100 im Laufe der Zeit • Endoskopische Remission zu Woche 0 und alle 48 Wochen • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 0 und alle 48 Wochen • Endoskopische Remission zu Woche 0 und alle 48 Wochen • Keine MC-bedingte Einnahme von Kortikosteroiden für mindestens 90 Tage und klinische Remission PRO im Laufe der Zeit • Keine MC-bedingte Einnahme von Kortikosteroiden für mindestens 90 Tage und klinische Remission CDAI im Laufe der Zeit • Keine MC-bedingte Einnahme von Kortikosteroiden für mindestens 90 Tage im Laufe der Zeit • Klinische Remission PRO im Laufe der Zeit bei Patienten mit klinischer Remission PRO zu Woche 0 • IBDQ-Ansprechen (Verbesserung des IBDQ \geq 16 Punkte) • Klinisches Ansprechen im Laufe der Zeit bei Patienten die eine Rescue-Therapie benötigt haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission PRO im Laufe der Zeit bei Patienten die eine Rescue-Therapie benötigt haben • Auflösung der Ableitungsfisteln im Laufe der Zeit bei Patienten mit Ableitungsfisteln zu Induktions-Baseline • Auflösung der EIM im Laufe der Zeit bei Patienten mit EIM zu Induktions-Baseline • Auftreten von Hospitalisierungen (jeglicher Ursache) im Laufe der Zeit • Auftreten von MC-bezogenen Hospitalisierungen im Laufe der Zeit • Auftreten von chirurgischen Eingriffen im Laufe der Zeit • Auftreten von MC-bezogenen chirurgischen Eingriffen im Laufe der Zeit • Zeit bis zum Verlust des anhaltenden klinischen Ansprechens • Zeit bis zum Verlust der klinischen Remission PRO • Zeit bis zum Verlust der klinischen Remission CDAI • Veränderung gegenüber der Erhebung zu Baseline in <ul style="list-style-type: none"> ○ hs-CRP im Laufe der Zeit ○ FC im Laufe der Zeit ○ Tagesdurchschnittlicher SF im Laufe der Zeit ○ Tagesdurchschnittlicher AP Wert im Laufe der Zeit ○ Tagesdurchschnittlicher flüssiger/sehr weicher SF im Laufe der Zeit ○ CDAI im Laufe der Zeit ○ IBDQ im Laufe der Zeit ○ EQ-5D-5L im Laufe der Zeit ○ WPAI im Laufe der Zeit ○ SF-36 im Laufe der Zeit ○ FACIT-F im Laufe der Zeit ○ SES-CD im Laufe der Zeit • Veränderung gegenüber Woche 0 in <ul style="list-style-type: none"> ○ hs-CRP im Laufe der Zeit ○ FC im Laufe der Zeit ○ Tagesdurchschnittlicher SF im Laufe der Zeit ○ Tagesdurchschnittlicher AP Wert im Laufe der Zeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Tagesdurchschnittlicher flüssiger/sehr weicher SF im Laufe der Zeit ○ CDAI im Laufe der Zeit ○ IBDQ im Laufe der Zeit ○ EQ-5D-5L im Laufe der Zeit ○ WPAI-CD im Laufe der Zeit ○ SF-36 im Laufe der Zeit ○ FACIT-F im Laufe der Zeit ○ SES-CD im Laufe der Zeit <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiebedingte UE • Schwerwiegende UE • UE von speziellem Interesse (UESI) • UE, die zum Therapieabbruch führen • Vitalparameter und Laboruntersuchungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Siehe Amendments unter Punkt 3b</u>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Substudie 1:</p> <p><u>Klinische Remission PRO zu Woche 52:</u> Unter der Annahme einer klinischen Remission PRO zu Woche 52 bei 42 % der Patienten der Upadacitinib-Arme vs. 17 % der Patienten im Placebo-Arm: Unter Verwendung eines zweiseitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 2,5 % genügen 501 Patienten, randomisiert 1:1:1 (Upadacitinib 30 mg QD: 167 Patienten; Upadacitinib 15 mg QD: 167 Patienten; Placebo: 167 Patienten), um eine Power von wenigstens 99 % bei einem Unterschied von mindestens 25 % zu erzielen.</p> <p><u>Klinische Remission CDAI zu Woche 12:</u> Unter der Annahme einer klinischen Remission CDAI zu Woche 12 bei 50 % der Patienten in einem der Upadacitinib-Arme vs. 22,5 % der Patienten im Placebo-Arm: Unter Verwendung eines zweiseitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 2,5 % genügt die oben genannte Anzahl an Patienten, um eine Power von wenigstens 99 % bei einem Unterschied von mindestens 28 % zu erzielen.</p> <p><u>Endoskopisches Ansprechen zu Woche 52:</u> Unter der Annahme des Erreichens des endoskopischen Ansprechens von mindestens 35 % der Patienten im Upadacitinib-Arm vs. 17 % der Patienten im Placebo-Arm: Unter Verwendung eines zweiseitigen Fisher-Tests zum Signifikanzniveau 2,5 % genügt die oben genannte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzahl an Patienten, um eine Power von wenigstens 94 % bei einem Unterschied von mindestens 18 % zu erzielen.</p> <p>Substudie 2: Es wird keine Kalkulation für die Substudie 2 durchgeführt. Voraussichtlich nehmen 30 Patienten der Studie M14-431 Kohorte 4 und 573 Patienten der Kohorte 5 (unter Annahme von 80 % der Patienten die Woche 52 der Substudie 1 erreichen) an der Substudie 2 der Studie M14-430 teil.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig. Es gab ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC), das die Studie hinsichtlich möglicher Sicherheitssignale überwachte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgt mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><u>Randomisierung:</u></p> <p>Substudie 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 (Upadacitinib 30 mg QD: Upadacitinib 15 mg QD: Placebo) • Kohorte 2 und 3: verblindete Gabe von Placebo oder Upadacitinib <p>Substudie 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 4: offen Upadacitinib 30 mg QD • Kohorte 5: Fortführung der Einnahme der vorher zugeteilten verblindeten Studienmedikation (Upadacitinib 30 mg QD oder Upadacitinib 15 mg QD) <p><u>Stratifizierungsparameter bei Substudie 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Induktionspopulation (U-EXCEL bioerfahren, U-EXCEL bionativ oder U-EXCEED Part 1/Part 3, U-EXCEED Part 2) • Klinische Remission (ja, nein) und endoskopisches Ansprechen (ja, nein) • Vorherige Induktionsstudienpopulation
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verdeckt zentral mittels IRT (unabhängig und zentral).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird in einem validierten, zugriffsbeschränkten Randomisierungssystem generiert. Der Prüfarzt nimmt mittels IRT den Patienten in die Studie auf. Das IRT weist den Patienten die Studienmedikation basierend auf der Randomisierungssequenz zu (bei Re-Screening wird die Screening-Nummer der ersten Visite verwendet).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p><u>Substudie 1:</u></p> <p>Kohorte 1:</p> <p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Kohorte 2 und 3:</p> <p>a) ja b) ja c) ja</p> <p><u>Substudie 2:</u></p> <p>Kohorte 4: offen</p> <p>Kohorte 5:</p> <p>a) ja, bis jeder Studienteilnehmer Woche 52 der Substudie 1 vollendet hat b) ja, bis jeder Studienteilnehmer Woche 52 der Substudie 1 vollendet hat c) nein</p> <p>Der Randomisierungscode blieb vertraulich bis zum Database lock nach Woche 52 und bis zur geplanten Datenanalyse.</p> <p>Im medizinischen Notfall hat das IRT Zugriff auf die entblindeten Patientendaten.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für alle Wirksamkeitsanalysen und alle Baseline-Analysen wird das ITT Analysis Set verwendet.</p> <p>Die ITT1-Population aus Kohorte 1 wird für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für alle primären und sekundären Endpunkte wird unter Verwendung des multiplen Testverfahrens mit festgelegter Sequenz getestet, um eine starke Kontrolle der Typ-I-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fehlerrate auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) sicherzustellen. Analysen aller weiteren Wirksamkeitsendpunkte für Periode 1 werden unter Verwendung der ITT1-Population auf dem nominalen Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) durchgeführt.</p> <p>Für Kohorte 2 – 5 werden keine statistischen Vergleiche durchgeführt.</p> <p><u>Stetige Variablen:</u> MMRM bzw. ANCOVA</p> <p>Es wird ein modellbasierter Mittelwert mit Standardfehler berechnet. Der Mittelwert der Variablen zu Baseline und zu den Visiten wird ebenfalls für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden mittels MMRM analysiert. Für kontinuierliche Variablen, für die nur ein Wert nach Baseline verfügbar ist, wird das ANCOVA-Modell zur Analyse verwendet.</p> <p><u>Kategoriale Variablen:</u> CMH-Test bzw. Chi-Quadrat-Test</p> <p>Binäre Variablen werden anhand von Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst, Behandlungseffekte werden mittels eines CMH-Tests analysiert und nach der vorangegangenen Induktionspopulation (U-EXCEL bioerfahren, U-EXCEL bionaiv oder U-EXCEED Part 1/Part 3, U-EXCEED Part 2), klinischer Remission (ja, nein) und endoskopischem Ansprechen (ja, nein) zu Beginn der Substudie 1 stratifiziert. Die Gewichte für den CMH-Test basieren auf dem Vorschlag von Greenland und Robins (1985).</p> <p>Punktschätzungen und 95 %-Konfidenzintervalle für den Unterschied in den Anteilen zwischen den Behandlungsgruppen werden berechnet. Die Konstruktion des KI für die gemeinsame Risikodifferenz basiert auf einer nach den Stratifizierungsfaktoren adjustierten Mantel-Haenszel-Schätzung.</p> <p>Imputation fehlender Werte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NRI, NRI-C, NRI-NC • MI • AO • MMRM • ANCOVA
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Substudie 1:</p> <p>Um die Konsistenz der Wirksamkeit zu untersuchen, wurden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen der ITT1-Population durchgeführt anhand folgender Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (\leq Median, $>$ Median)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alter (≥ 18 Jahre – < 40 Jahre, ≥ 40 – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geografische Region (Nordamerika, Süd-/Zentralamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, andere) • Abstammung (weiß, nicht weiß) • Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanisch-indianisch/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/weitere pazifische Inselbewohner, asiatisch, multipel) • Gewicht (\leq Median, $>$ Median) • BMI (Untergewicht $< 18,5$ kg/m², Normalgewicht $\geq 18,5$ – < 25 kg/m², Übergewicht ≥ 25 – < 30 kg/m², Adipös ≥ 30 kg/m²) • Baseline FC (≤ 250 mg/kg, > 250 mg/kg) • Behandlung mit Kortikosteroiden zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • Behandlung mit Immunsuppressiva zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • Behandlung mit Aminosalicylaten zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • Behandlung mit Antibiotika zur Behandlung von MC zu Baseline (ja, nein) • hs-CRP zu Baseline (≤ 5 mg/l, > 5 mg/l) • CDAI zu Baseline (≤ 300, > 300) • SF (sehr dünn/flüssig) zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • AP Wert zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • SES-CD zu Baseline (< 15, ≥ 15) • Lokalisierung des MC zu Baseline (Colon, Ileum, Ileocolon) • Krankheitsdauer (≤ 5 Jahre, > 5 Jahre) • Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Biologika-Therapien (0 [bioerfahren], ≥ 1 [bionaiv]) • Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (1, > 1) • Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Ustekinumab-Therapien (ja, nein) • Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Vedolizumab/Natalizumab-Therapien (ja, nein) • Klinische Remission PRO zu Woche 0 (ja, nein) • Klinische Remission CDAI zu Woche 0 (ja, nein) • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 0 (ja, nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ΔCDAI 100 zu Woche 0 (ja, nein) Substudie 2: Keine Subgruppenanalysen geplant
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	a) Upadacitinib 15 mg: N = 169 Upadacitinib 30 mg: N = 168 Placebo: N = 165 b) Upadacitinib 15 mg: N = 169 Upadacitinib 30 mg: N = 168 Placebo: N = 165 c) Upadacitinib 15 mg: N = 169 Upadacitinib 30 mg: N = 168 Placebo: N = 165
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Substudie 1:</u> Erster Patient erste Visite: 21. März 2018 Letzter Patient letzte Visite: 30. März 2022 <u>Substudie 2:</u> Die entsprechenden Informationen zur Substudie 2 liegen derzeit nicht vor, da es sich hierbei um eine noch nicht abgeschlossene Langzeitstudie handelt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Substudie 1 wurde regelkonform beendet, Substudie 2 ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010. ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AO: As Observed; AP: Abdominale Schmerzen; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CAC: COVID-19-Associated Coagulopathy; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CGHAS: Colonic Global Histologic Disease Activity Score; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CSS: Crohn's Symptom Severity; CYP: Cytochrom P450; DMC: Data Monitoring Committee; EIM: Extraintestinale Manifestation(en); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimensions 5 levels; EU: Europäische Union; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FC: Fäkales Calprotectin; FDA: Food and Drug Administration; HBc Ab: Hepatitis B Core Antibody; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire;		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		IGHAS: Ileal Global Histologic Disease Activity Score; IRT: Interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NRI: Non-Responder-Imputation; NRI-C: Non-Responder-Imputation-COVID-19; NRI-NC: Non-Responder-Imputation ohne COVID-19; PD: Vorzeitiger Abbruch; PMM: Pattern-Mixture-Modell; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QD: Einmal täglich; RTB-MI: Return-to-Baseline Multiple Imputation; SAP: Statistischer Analyseplan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form – 36; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; ULN: Obere Normgrenze; WBC: Weiße Blutkörperchen; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment – Crohn’s Disease

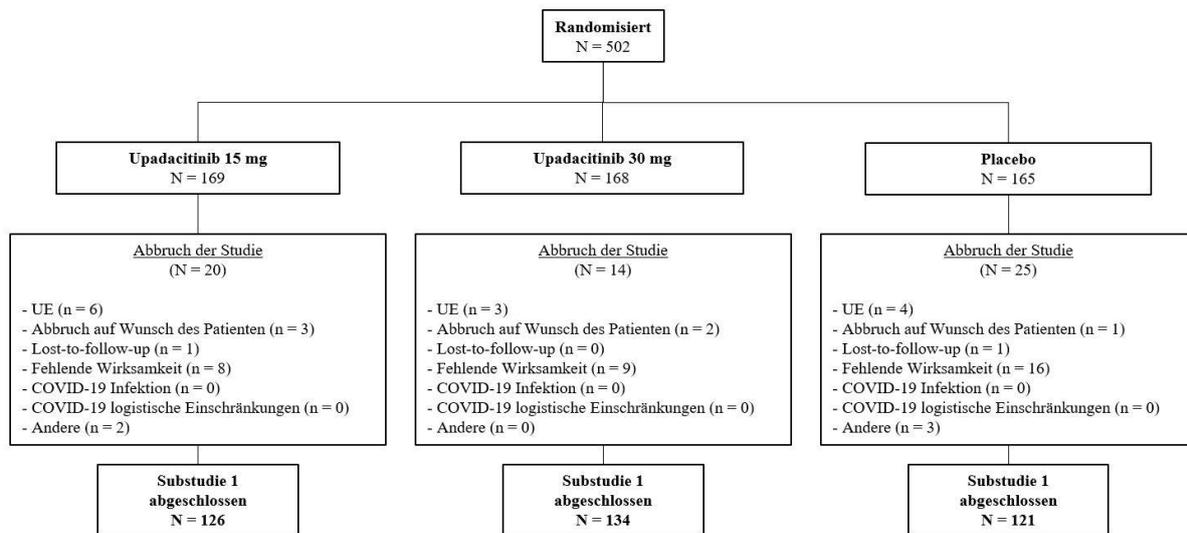


Abbildung 5: Flussdiagramm für die Studie U-ENDURE (M14-430; RCT)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

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

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
