

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Mirikizumab (Omvo<sup>®</sup>)*  
Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 4 A**

*Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver  
Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder  
eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen  
haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine  
Unverträglichkeit zeigen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	77
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	93
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	95
4.3.1.3.1.1 Mortalität.....	98
4.3.1.3.1.1.1 Todesfälle.....	98

4.3.1.3.1.2	Morbidität .....	101
4.3.1.3.1.2.1	Klinische Remission .....	101
4.3.1.3.1.2.1.1	Stuhlfrequenz .....	103
4.3.1.3.1.2.1.2	Rektale Blutung .....	106
4.3.1.3.1.2.1.3	Endoskopische Remission .....	108
4.3.1.3.1.2.2	Dauerhafte symptomatische Remission.....	111
4.3.1.3.1.2.3	Kortikosteroidfreie Remission.....	113
4.3.1.3.1.2.4	Histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR)..	116
4.3.1.3.1.2.5	Bowel Urgency .....	118
4.3.1.3.1.2.6	Abdominelle Schmerzen.....	121
4.3.1.3.1.2.7	Fatigue .....	123
4.3.1.3.1.2.8	Gesundheitszustand .....	126
4.3.1.3.1.2.8.1	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:UC) .....	126
4.3.1.3.1.2.8.2	EQ-5D VAS.....	128
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	131
4.3.1.3.1.3.1	IBDQ .....	131
4.3.1.3.1.3.2	SF-36 .....	133
4.3.1.3.1.4	Sicherheit .....	137
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	142
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	144
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	145
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	145
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	145
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	145
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	146
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	146
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	148
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	148
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	148
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	149
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	149
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	150
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	150
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	152
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	152
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	152
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	152
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	153
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	153
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	153
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	154
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	154

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	154
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	154
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	155
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	172
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	172
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	172
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	172
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	173
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	173
4.6	Referenzliste.....	174
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>186</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>189</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>191</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>192</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>202</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>227</b>
	<b>Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse .....</b>	<b>254</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien .....	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der LUCENT-Studien zum medizinischen Nutzen von Mirikizumab (Woche 52 der kontinuierlichen Therapie).....	18
Tabelle 4-3: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.....	34
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien .....	36
Tabelle 4-5: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte.....	48
Tabelle 4-6: Subskalen und Punktezuordnung des modifizierten Mayo-Scores.....	50
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Todesfälle.....	98
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-20: Operationalisierung von klinische Remission .....	101
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-22: Ergebnisse für klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Stuhlfrequenz .....	103

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stuhlfrequenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Stuhlfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-26: Operationalisierung von rektale Blutung .....	106
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rektale Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-28: Ergebnisse für rektale Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-29: Operationalisierung von endoskopische Remission .....	108
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für endoskopische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-31: Ergebnisse für endoskopische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-32: Operationalisierung von dauerhafte symptomatische Remission .....	111
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dauerhafte symptomatische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-34: Ergebnisse für dauerhafte symptomatische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-35: Operationalisierung von kortikosteroidfreie Remission .....	113
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kortikosteroidfreie Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-37: Ergebnisse für kortikosteroidfreie Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-38: Operationalisierung von HEMR .....	116
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HEMR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-40: Ergebnisse für HEMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Bowel Urgency .....	118
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Bowel Urgency in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Bowel Urgency aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-44: Operationalisierung von abdominelle Schmerzen .....	121
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für abdominelle Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-46: Ergebnisse für abdominelle Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Fatigue.....	123

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Aktivitätsbeeinträchtigung .....	126
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Aktivitätsbeeinträchtigung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-53: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....	128
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-55: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-56: Operationalisierung von IBDQ .....	131
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IBDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-58: Ergebnisse für IBDQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-59: Operationalisierung von SF-36 .....	133
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-61: Ergebnisse für SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-62: Ergebnisse für SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Sicherheit .....	137
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Sicherheit (UE Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit (UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-67: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	143
Tabelle 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	143
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	146
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	146
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	147
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	147
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	147

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	150
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	150
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	151
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	151
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	153
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der Ergebnisse der LUCENT-Studien zum medizinischen Nutzen von Mirikizumab (Woche 52 der kontinuierlichen Therapie).....	158
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	172
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik der LUCENT-Studien (mit Fokus auf LUCENT 2).....	203
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 .....	228

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung 4-2: Studiendesign der LUCENT-Studien .....	89
Abbildung 4-3: Patientenfluss der Studie LUCENT 2 (AMBG) – Induktionsansprecher aus der Studie LUCENT 1 (AMAN) gemäß CONSORT .....	225
Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie LUCENT 2 (AMBG) - Induktions-Nicht-Ansprecher aus der Studie LUCENT 1 (AMAN) gemäß CONSORT .....	226

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-ASA	5-Aminosalicylsäure (5-Aminosalicylic Acid)
6-MP	6-Mercaptopurin
AE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease-2019)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DALM	Dysplasia-Associated Lesion or Mass
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
eCOA	Electronic Clinical Outcomes Assessment
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
ETV	Early Termination Visit
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FWER	Family-wise type I error rate
GCP	Good Clinical Practice

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HEMR	Histologisch-endoskopische mukosale Remission
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLT	High Level Term
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICD-10	10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, einer medizinischen Klassifikationsliste der Weltgesundheitsorganisation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
i.v./IV	Intravenös
IWRS	Interactive Web-Response System
JAK	Januskinase
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LFU	Nicht nachverfolgbar (Lost to Follow Up)
LoE	Fehlendes Ansprechen (Lack of Efficacy)
LOR	Verlust des Ansprechens (Loss of Response)
LS	Least Squares
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
Max	Maximum
mBOCF	Modified Baseline Observation Carried Forward
MCS	Mental Health Component Summary Score
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
Min	Minimum
Miri	Mirikizumab

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MMRM	Mixed-Effects Model for Repeated Measures
MMS	Modified Mayo Score
MTC	Mixed Treatment Comparison
mITT	Modifizierte Intention to Treat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Ereignisse
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n. b.	Nicht berechenbar
NRI	Nonresponder Imputation
NRS	Numerische Rating-Skala
OL	Unverblindet (Open Label)
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Health Component Summary Score
PD	Protokollabweichung (Protocol Deviation)
PhD	Prüfarztentscheidung (Physician Decision)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q4W	Alle 4 Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SC	Subkutan (Subcutaneous)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SUE	Schwerwiegendes UE
TNF	Tumornekrosefaktor
Tregs	Regulatorische T-Zellen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
W/D	Studienabbruch durch Patient (Withdrawal by Subject)
WHO	World Health Organization
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
WPAI:UC	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Ulcerative Colitis
ZI	Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung in Deutschland
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.

#### 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 des medizinischen Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in folgendem Anwendungsgebiet:

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Im Zuge des am 12. Januar 2022 erfolgten Beratungsgesprächs hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung der zu bewertenden Patientenpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen. Die dabei vergebene ZVT wurde durch die Lilly Deutschland GmbH entsprechend der neuesten medizinischen Erkenntnisse und Nutzenbewertungen ergänzt:

### **Teilpopulation A:**

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:**

- Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Filgotinib<sup>1</sup> oder Ozanimod<sup>1</sup> oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab

### **Teilpopulation B:**

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:**

- Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Filgotinib<sup>1</sup> oder Ozanimod<sup>1</sup> oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)

---

<sup>1</sup> Filgotinib und Ozanimod waren nicht Teil der vom G-BA im Zuge des Beratungsgesprächs festgelegten ZVT, wurden jedoch auf Basis der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie (1) durch die Lilly Deutschland GmbH hinzugefügt.

Die Aufteilung in diese Teilpopulationen wurde in den für die Nutzenbewertung herangezogenen LUCENT-Studien durch die Subgruppenanalyse „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ (ja versus nein) abgebildet. Für die patientenrelevanten Endpunkte lieferte die Interaktion dieser Subgruppe mit der Behandlungsgruppe kein statistisch signifikantes Ergebnis, d. h. es lagen keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen vor. Basierend darauf und anhand der grundsätzlich für beide Teilpopulationen identischen ZVT, wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie LUCENT 2, welche die Ergebnisse über die Induktions- und Erhaltungsphase abbilden, zur Beantwortung der Fragestellung im Rahmen der Nutzenbewertung als adäquat angesehen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Mirikizumab erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

### **Datenquellen**

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mirikizumab wurden firmenintern vorliegende Informationen geprüft sowie systematische Recherchen innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane). Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) sowie EU Clinical Trials Register (EU-CTR). Zudem wurden die Studienergebnisdatenbanken des Clinical Data Suchportals der European Medicines Agency (EMA) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie die Internetseite des G-BA nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren, durchsucht.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für die Auswahl von RCT mit Mirikizumab wurden die in Tabelle 4-1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A) ODER Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben (Teilpopulation B)	1	Andere Patientenpopulation	1
Intervention	Behandlung mit Mirikizumab gemäß Fachinformation Induktionstherapie: Intravenöse Infusion von Mirikizumab 300 mg in Woche 0, 4 und 8 Erhaltungstherapie: Subkutane Anwendung von Mirikizumab 200 mg alle 4 Wochen	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungsschemata	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Filgotinib oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab (für Teilpopulation B jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie[n])	3	Andere Vergleichstherapien oder abweichende Dosierungsschemata	3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, Einzelfallberichte etc.	5
Studiendauer	Induktionsphase: mindestens 6 Wochen Erhaltungsphase: mindestens 6 Monate Gesamtdauer (Induktions- und Erhaltungsphase): $\geq 52$ Wochen	6	Studiendauer <52 Wochen	6

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	7	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit) <sup>a</sup>	7
<p>a: Hierzu zählen auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>TNF: Tumornekrosefaktor</p>				

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

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab erfolgte anhand der zulassungsbegründenden LUCENT-Studien (LUCENT 1 und LUCENT 2), bei denen es sich um placebokontrollierte Phase III-Studien handelt. Deren Methodik entspricht internationalen Standards evidenzbasierter Medizin und sie wurden als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Mirikizumab herangezogen.

Die LUCENT-Studien wurden als multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelarmstudien durchgeführt, wobei die Studie LUCENT 2 die Erhaltungsphase abdeckt, die auf der vorgelagerten Induktionsstudie LUCENT 1 aufbaut. Beide Studien entsprechen der Evidenzstufe Ib. In den LUCENT-Studien wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa zulassungskonform mit Mirikizumab oder Placebo über einen Zeitraum von insgesamt 52 Wochen behandelt. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch für alle Endpunkte als niedrig bewertet. Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte wurden als hoch eingeschätzt.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Wie im vorherigen Abschnitt erwähnt, wurden für die Nutzenbewertung die konsekutiven LUCENT-Studien herangezogen. Die beiden Studien bilden zusammen betrachtet die Induktions- und Erhaltungsphase der Mirikizumab-Therapie ab, wobei die Studie LUCENT 1 mit einer Studiendauer von 12 Wochen die Induktionsphase untersucht und die Studie LUCENT 2 mit einer Studiendauer von 40 Wochen die anschließende Erhaltungsphase abdeckt. Insgesamt betrug die Dauer der kontrollierten Behandlung mit Mirikizumab somit 52 Wochen. Patienten, die in der Induktionsstudie LUCENT 1 (Randomisierung auf Mirikizumab 300 mg intravenös [i.v.] oder Placebo im Verhältnis 3:1) auf Mirikizumab ansprachen, wurden zu Beginn der Studie LUCENT 2 im Verhältnis 2:1 re-randomisiert und

erhielten 200 mg Mirikizumab subkutan oder Placebo. Patienten, die während der Erhaltungsphase das Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo verloren, erhielten 300 mg Mirikizumab (i.v.; unverblindet) im Zuge einer Reinduktion. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Patienten relevant, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Mirikizumab gezeigt hatten und re-randomisiert wurden. Patienten, die in der Induktionsphase kein Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo zeigten, und eine erweiterte Induktionstherapie erhielten sowie solche, die nur ein Ansprechen auf Placebo zeigten, wurden im Zuge der Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA eine Aufteilung der zu bewertenden Patientenpopulation in die beiden Teilpopulationen Erwachsene, die entweder auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation A) oder ein Biologikum (Teilpopulation B) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, vorgenommen. Wie bereits erläutert, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie LUCENT 2, welche die Ergebnisse über die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 52 abbilden, zur Ableitung des Zusatznutzens von Mirikizumab als adäquat angesehen, da die Subgruppenanalyse „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ (ja versus nein) keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen lieferte.

Für die gesamte Zielpopulation – d. h. erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen – ergaben sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Placebo.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse aus den LUCENT-Studien zum medizinischen Nutzen von Mirikizumab findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der LUCENT-Studien zum medizinischen Nutzen von Mirikizumab (Woche 52 der kontinuierlichen Therapie)

Studie Zielgröße Endpunkt		Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>		
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle <sup>b</sup>		OR 0,00 0,330 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>		
Klinische Remission anhand des modifizierten Mayo- Scores	Anteil der Patienten mit klinischer Remission	RR 1,92 [1,46; 2,51] <0,001

Studie Zielgröße Endpunkt		Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>		
	Anteil der Patienten mit weitgehender Normalisierung der Stuhlfrequenz	RR 1,66 [1,40; 1,97] <0,001
	Anteil der Patienten mit Remission rektaler Blutungen	RR 1,58 [1,36; 1,85] <0,001
	Anteil der Patienten mit endoskopischer Remission	RR 1,98 [1,55; 2,52] <0,001
Anteil der Patienten mit dauerhafter symptomatischer Remission		RR 1,81 [1,42; 2,30] <0,001
Anteil der Patienten mit kortikosteroidfreier Remission		RR 1,96 [1,46; 2,64] <0,001
Anteil der Patienten mit histologisch-endoskopischer mukosaler Remission (HEMR)		RR 1,90 [1,41; 2,55] <0,001
Anteil der Patienten mit Remission der Bowel Urgency anhand der Bowel Urgency numerischen Ratingskala (NRS)		RR 1,71 [1,30; 2,27] <0,001
Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ Verbesserung abdomineller Schmerzen anhand der abdominelle Schmerzen NRS		RR 1,57 [1,32; 1,87] <0,001
Veränderung der Fatigue gegenüber Baseline anhand der Fatigue NRS		MWD -1,10 [-1,53; -0,67] <0,001
Gesundheitszustand	Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung gegenüber Baseline anhand des WPAI:UC	MWD -10,65 [-15,26; -6,04] <0,001
	Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline	MWD 11,33 [8,15; 14,51] <0,001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Anteil der Patienten mit Remission anhand des IBDQ		RR 1,66 [1,39; 1,98] <0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36	Veränderung der physischen Komponente des SF-36 (PCS) gegenüber Baseline	MWD 2,30 [1,12; 3,49] <0,001

Studie Zielgröße Endpunkt		Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>		
	Veränderung der mentalen Komponente des SF-36 (MCS) gegenüber Baseline	MWD 1,48 [0,13; 2,82] 0,031
<b>Sicherheit</b>		
Gesamtraten		
	Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	OR 0,83 0,352
	Unerwünschte Ereignisse leichten Schweregrades	OR k. A. k. A.
	Unerwünschte Ereignisse moderaten Schweregrades	OR k. A. k. A.
	Unerwünschte Ereignisse schweren Schweregrades	OR 0,64 0,303
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	OR 0,41 0,023
	Unerwünschte Ereignisse die zum Behandlungsabbruch führten	OR 0,17 <0,001
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
	Hepatische Ereignisse <sup>c</sup>	OR 1,50 0,597
	Infektionen	OR 1,06 0,836
	Opportunistische Infektionen <sup>d</sup>	OR n. b. 0,177
	Schwerwiegende Infektionen	OR 0,49 0,402

Studie Zielgröße Endpunkt	Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>	
Überempfindlichkeitsreaktionen	
Unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (innerhalb von 24 Stunden nach der Administration)	OR 1,74 0,725
Nicht-unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion <sup>e</sup>	OR 2,79 0,033
Reaktion an der Injektionsstelle <sup>f</sup>	OR 2,20 0,060
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse	OR 0 0,330
Davon schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	OR 0 0,330
Malignität	OR 0,49 0,552
Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten	
Depression (ohne Suizidalität und Selbstverletzungen)	OR n. b. 0,308
Suizidalität	OR n. b. >0,999

Studie Zielgröße Endpunkt	Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>	
<p>a: Aufgrund des konsekutiven Studiendesigns beziehen sich die Ergebnisse der Dimensionen Morbidität sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität auch auf die Induktionsphase (LUCENT 1), während die Ergebnisse der Dimensionen Mortalität und Sicherheit ausschließlich die Erhaltungsphase (LUCENT 2) abbilden.</p> <p>b: Während der Erhaltungsphase trat lediglich ein Todesfall im Placebo-Arm auf</p> <p>c: Darstellung erfolgt gemäß Standardized MedDRA Queries (SMQ): Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber: Narrow terms</p> <p>d: Narrow terms</p> <p>e: Darstellung erfolgt gemäß SMQ Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit und Angioödem: Narrow terms</p> <p>f: High Level Term (HLT)</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; HLT: High Level Term; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MCS: Mentale Komponente des SF-36 Fragebogens; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: Nicht berechenbar; NRS: Numerische Ratingskala; OR: Odds Ratio; PCS: Physische Komponente des SF-36 Fragebogens; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SMQ: Standardised MedDRA Queries; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:UC: Work Productivity and Activity Questionnaire: Ulcerative Colitis</p>	

## Mortalität

Aufgrund der geringen Mortalitätsrate chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist die Erfassung als eigenständiger Endpunkt in zulassungsbegründenden Studien nicht gebräuchlich. Der Endpunkt wurde daher als „Todesfälle“ im Zuge der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Da in der Erhaltungsphase nur ein Patient im Placebo-Arm verstarb, ist ein Nutzen von Mirikizumab gegenüber Placebo in der Nutzendimension Mortalität nicht belegt.

## Morbidität

Der medizinische Nutzen von Mirikizumab in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte klinische Remission (klinische Remission anhand des modifizierten Mayo-Scores, weitgehende Normalisierung der Stuhlfrequenz, Remission rektaler Blutungen, endoskopische Remission), dauerhafte symptomatische Remission, kortikosteroidfreie Remission, histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR), Remission der Bowel Urgency, Verbesserung abdomineller Schmerzen, Veränderung der Fatigue gegenüber Baseline und Gesundheitszustand (Aktivitätsbeeinträchtigung [WPAI:UC], EQ-5D VAS) bewertet.

### *Klinische Remission*

Die klinische Remission stellt das vorrangige Behandlungsziel in der Therapie der Colitis ulcerosa dar. Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie der Colitis ulcerosa bedeutet sie für die Patienten eine deutliche Reduktion der Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Symptome rektale Blutungen und erhöhte Stuhlfrequenz. Da hierdurch die Lebensqualität der Patienten stark verbessert wird, stellt eine klinische Remission ein bedeutsames und unmittelbar patientenrelevantes Wirksamkeitskriterium dar.

Die Parameter der klinischen Remission werden über die Subskalen Stuhlfrequenz, rektale Blutung und endoskopischer Befund des etablierten modifizierten Mayo-Scores zur Bestimmung der Krankheitsaktivität abgebildet. Dieser gilt als Standardinstrument zur Erfassung der klinischen und endoskopischen Aktivität der Colitis ulcerosa. Für die klinische Remission anhand des modifizierten Mayo-Scores (**Anteil der Patienten mit klinischer Remission**) zeigte sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (Relatives Risiko [RR] 95% Konfidenzintervall [KI]: 1,92 [1,46; 2,51],  $p < 0,001$ ). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 49,9% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in klinischer Remission. Im Vergleich zu Placebo ist die Wahrscheinlichkeit eine klinische Remission zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 92% erhöht, was die Wirksamkeit von Mirikizumab im Hinblick auf das Erreichen und langfristige Erhalten einer klinischen Remission demonstriert. Dies bedeutet für die betroffenen Colitis ulcerosa-Patienten eine patientenrelevante, bedeutende Linderung oder sogar Freiheit von belastenden Krankheitssymptomen.

Eine erhöhte **Stuhlfrequenz** stellt eines der primären Symptome einer aktiven Colitis ulcerosa dar und korreliert mit verstärkter Bowel Urgency und Diarrhö. Zudem führt eine erhöhte Stuhlfrequenz zu hoher physischer und psychischer Belastung der Patienten und bedeutet starke Einschränkungen des Alltags und der Lebensqualität. Somit ist eine Verringerung der Stuhlfrequenz im Zuge des Erreichens einer klinischen Remission sehr bedeutsam für die Patienten. Die Stuhlfrequenz wird im Rahmen des Mayo-Scores von Patienten selbst berichtet, was die Patientenrelevanz des Endpunktes unterstützt. Auch der G-BA bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunktes Stuhlfrequenz. In den LUCENT-Studien zeigte sich für den Anteil der Patienten mit **weitgehender Normalisierung der Stuhlfrequenz** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,66 [1,40; 1,97],  $p < 0,001$ ). Zu Woche 52 der Erhaltungsphase erreichten 75,1% der mit Mirikizumab behandelten Patienten Werte für die Subskala Stuhlfrequenz, die dem Teilkriterium einer symptomatischen Remission entsprechen. Da die Wahrscheinlichkeit einer weitgehenden Normalisierung der Stuhlfrequenz unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo um 66% erhöht ist, zeigen diese Ergebnisse deutlich den positiven therapeutischen Effekt von Mirikizumab, insbesondere im Hinblick auf die Linderung der klinischen Hauptsymptomatik, welche die Patienten im Alltag schwer belastet und einschränkt.

Bei 18% der Colitis ulcerosa-Patienten führen Blutbeimengungen im Stuhl zu einer Anämie, welche eine Fatigue sowie bei längerem Persistieren auch weitere, teils schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen bis hin zu einem Multiorganversagen zur Folge haben kann. Rektale Blutungen können teilweise auch massiv auftreten und eine Notfall-Operation erforderlich machen. Sie sind durch die Patienten direkt observierbar und dadurch psychisch stark belastend. Eine Verbesserung verringert somit auch die psychische Belastung des Patienten, was sich positiv auf die Lebensqualität auswirken kann. Daher stuft der G-BA die Erfassung von rektalen Blutungen auch als patientenrelevanten Endpunkt ein. Für den Anteil der Patienten mit einer **Remission rektaler Blutungen** zeigte sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,58 [1,36; 1,85],  $p < 0,001$ ). 79,7% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, erreichten

anhand der im Rahmen des modifizierten Mayo-Scores erfassten Subskala rektale Blutungen zu Woche 52 der Erhaltungsphase eine Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine Remission der rektalen Blutungen zu erzielen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab um 58% im Vergleich zur Placebo-Gabe erhöht.

Zur Beurteilung der klinischen Remission und somit des Therapieerfolges empfehlen EMA und Leitlinien, wie z. B. die deutsche S3-Leitlinie, zusätzlich eine endoskopische Erfassung. Während die Endpunkte Stuhlfrequenz und rektale Blutungen die vom Patienten selbst berichtete Symptomatik erfassen, wird mit dem Endpunkt der endoskopischen Remission auch die von einem Arzt ermittelte endoskopische Entzündungsaktivität berücksichtigt. Die Verbesserung der Entzündungsaktivität und somit das Abheilen der Darmmukosa ist ein essenzielles Kriterium, um eine langfristige Remission sicherzustellen und ist mit einem günstigeren klinischen Ausgang assoziiert. Da eine anhaltende Entzündung der Mukosa das Risiko für eine Hospitalisierung sowie erneute Schübe erhöht, ist eine Verbesserung der Entzündungsaktivität als patientenrelevant zu betrachten. In den LUCENT-Studien zeigte sich für den Anteil der Patienten mit **endoskopischer Remission** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,98 [1,55; 2,52],  $p < 0,001$ ). Auf der Endoskopie-Subskala des modifizierten Mayo-Scores erlangten zu Woche 52 der Erhaltungsphase 58,6% der mit Mirikizumab behandelten Patienten eine endoskopische Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine endoskopische Remission zu erreichen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo um 98% erhöht.

### ***Dauerhafte symptomatische Remission***

Durch den chronisch-persistenten Charakter der Colitis ulcerosa leiden Patienten lebenslang an der Erkrankung. Daher ist das übergeordnete Ziel jeder Colitis ulcerosa-Therapie nicht nur das Erreichen, sondern insbesondere das langfristige Erhalten einer klinischen Remission, welches eine anhaltende symptomatische Remission einschließt. Die dauerhafte symptomatische Remission wurde ausschließlich anhand der patientenberichteten Subskalen des modifizierten Mayo-Scores beurteilt, somit ist dieser Endpunkt von besonderer Patientenrelevanz. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts wurde auch vom G-BA anerkannt. Für den Anteil der Patienten mit **dauerhafter symptomatischer Remission** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,81 [1,42; 2,30],  $p < 0,001$ ). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 69,7% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in dauerhafter symptomatischer Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine dauerhafte symptomatische Remission zu erreichen, ist für Mirikizumab-behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo um 81% erhöht.

### ***Kortikosteroidfreie Remission***

Eine Kortikosteroid-Therapie zählt zu den Standardtherapien bei schweren Schüben der Colitis ulcerosa. Kortikosteroide erhöhen jedoch das Risiko für (opportunistische) Infektionen und sind, insbesondere bei langfristiger systemischer Therapie, mit zahlreichen weiteren schweren Nebenwirkungen verbunden. Weiterhin wirkt sich eine längerfristige Kortikosteroid-Therapie negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus. Das Erreichen einer Kortikosteroid-Freiheit stellt folglich ein zentrales, patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Anteil der

Patienten mit **kortikosteroidfreier Remission** zeigte sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,96 [1,46; 2,64],  $p < 0,001$ ). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 44,9% der mit Mirikizumab behandelten Patienten in kortikosteroidfreier Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine kortikosteroidfreie Remission zu erreichen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo um 96% erhöht.

### ***Histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR)***

Die endoskopisch und histologisch bestätigte Abheilung der Mukosa wirkt stark prognoseverbessernd, da sie mit einer geringeren Rate an Schüben, Hospitalisierungen und Kolektomien assoziiert ist und das Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome reduziert. Die Erfassung histologisch-endoskopischer Parameter wird unter anderem von der EMA sowie in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen und ist von hoher Patientenrelevanz. Für den Anteil der Patienten mit **histologisch-endoskopischer mukosaler Remission (HEMR)** ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,90 [1,41; 2,55],  $p < 0,001$ ). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erzielten 43,3% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, eine histologisch-endoskopische mukosale Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine histologisch-endoskopische mukosale Remission zu erreichen, ist für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 90% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

### ***Remission der Bowel Urgency***

Die Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) sowie eine daraus resultierende Stuhlinkontinenz stellt eines der von Patienten und Ärzten als am meisten belastend angesehenen, jedoch gleichzeitig unterschätzten Symptome der Colitis ulcerosa dar. Auslöser für die Bowel Urgency, die über 80% der Patienten betrifft, ist die Entzündung der Darmmukosa bzw. deren unzureichende Heilung im Zuge einer Therapie. Der nicht mit Stuhlfrequenz oder Diarrhö gleichzusetzende imperative Stuhldrang schränkt den Alltag und die tägliche Arbeit sowie die Lebensqualität der Betroffenen erheblich ein. So verzichten die Patienten auf körperliche Aktivität, sind nicht mehr fähig den Arbeitsweg auf sich zu nehmen und sind häufig mit Gefühlen wie Panik, Verzweiflung und Verlegenheit konfrontiert. Demzufolge korreliert das Ausbleiben von Bowel Urgency deutlich mit einer verbesserten Lebensqualität. Der Endpunkt der Bowel Urgency wird von Patienten selbst berichtet und ist somit von höchster Patientenrelevanz. Auch die Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt in ihren Richtlinien die Erfassung der Bowel Urgency als patientenberichteten Endpunkt zur Bewertung eines Ansprechens auf die Studienmedikation. Vom G-BA wird die Bowel Urgency ebenfalls als patientenrelevant anerkannt. Für den Anteil der Patienten mit **Remission der Bowel Urgency** (ermittelt anhand der numerischen Ratingskala Bowel Urgency [0–10]) ergab sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,71 [1,30; 2,27],  $p < 0,001$ ). Unter den Patienten, die zu Induktionsbaseline einen Bowel Urgency Wert von  $\geq 3$  hatten, erreichten 42,9% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, Werte einer Remission ( $\leq 1$ ). Die Wahrscheinlichkeit eine Remission der Bowel Urgency zu erzielen, ist unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zur Placebo-Gabe um 71% erhöht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Bowel Urgency verdeutlichen den positiven

therapeutischen Effekt von Mirikizumab, insbesondere da für bislang verfügbare Therapieoptionen eine Verbesserung der Bowel Urgency nicht mittels validierter Skalen in klinischen Studien untersucht wurde.

### ***Verbesserung abdomineller Schmerzen***

Mehr als 50% der Colitis ulcerosa-Patienten sind von schmerzhaften abdominellen Krämpfen betroffen. Diese werden neben einer Stuhlinkontinenz von Patienten zu den am stärksten belastenden Symptomen gezählt. In der Folge kommt es zu einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität. Der Endpunkt abdominelle Schmerzen wird über eine numerische Ratingskala durch Patienten selbst berichtet und ist daher von erheblicher Patientenrelevanz. Auch der G-BA erkennt die Patientenrelevanz von abdominellen Schmerzen an. Für den Anteil der Patienten mit einer **≥30% Verbesserung abdomineller Schmerzen** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,57 [1,32; 1,87],  $p < 0,001$ ). Zu Woche 52 der Erhaltungsphase erreichten 76,2% der mit Mirikizumab behandelten Patienten, die zu Induktionsbaseline einen Wert auf der Skala für abdominelle Schmerzen von  $\geq 3$  hatten, eine Reduktion abdomineller Schmerzen um mindestens 30%. Die Wahrscheinlichkeit eine mindestens 30%-Verbesserung der abdominellen Schmerzen zu erlangen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab um 57% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

### ***Veränderung der Fatigue gegenüber Baseline***

Neben abdominellen Schmerzen oder der Bowel Urgency ist die Fatigue ebenfalls ein häufig auftretendes Symptom bei Colitis ulcerosa-Patienten. Auch dieses Symptom hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten. Die Ausprägung der Fatigue im Therapieverlauf wird durch die Patienten selbst eingeschätzt, wodurch die Patientenrelevanz dieses Endpunktes gewährleistet ist. Die Patientenrelevanz von Fatigue wird zudem von Leitlinien zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wie der deutschen S3-Leitlinie zu Morbus Crohn, bestätigt und auch vom G-BA anerkannt. Für die Veränderung der **Fatigue gegenüber Baseline** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: -1,10 [-1,53; -0,67],  $p < 0,001$ ). Auf der numerischen Ratingskala Fatigue von 0–10 betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Mirikizumab-Arm -2,69 (0,15).

### ***Gesundheitszustand***

Die vorgenannten Endpunkte werden durch Instrumente wie den modifizierten Mayo-Score oder numerische Ratingskalen erfasst. Um den Einfluss der Symptome auf das tägliche Leben beurteilen zu können, werden validierte Fragebögen wie der Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Ulcerative Colitis (WPAI:UC) genutzt. Der **WPAI:UC** wird herangezogen, um Beeinträchtigungen auf Arbeitsleben und Alltag der Patienten abzubilden. Die über Frage 6 des WPAI:UC erfasste Beeinträchtigung der Alltagsaktivität wird vom G-BA als patientenrelevant anerkannt. Durch die patientenberichtete Erfassung wird die Patientenrelevanz noch unterstrichen. Für die **Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung gegenüber Baseline** anhand des WPAI:UC zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (MWD [95%-KI]: -10,65 [-15,26; -6,04],  $p < 0,001$ ). Mit

Mirikizumab behandelte Patienten schätzten die Verringerung der Aktivitätsbeeinträchtigung durch Colitis ulcerosa zum Ende der Erhaltungsphase folglich als größer ein als Patienten im Placebo-Arm. Für die Aktivitätsbeeinträchtigung bestimmt anhand Frage 6 des WPAI:UC betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Mirikizumab-Arm -31,74 (1,56).

Der EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen (EQ-5D) ist ein als valide anerkanntes Standardinstrument zur Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes in fünf Dimensionen. Die visuelle Analogskala des EQ-5D zur Bewertung des globalen Gesundheitszustandes (**EQ-5D VAS**) umfasst eine Skala von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand). Der Behandlungserfolg bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes wird dabei durch die Patienten selbst anhand der VAS erfasst, was die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unterstreicht. Der EQ-5D VAS wird auch vom G-BA als patientenrelevant erachtet. Für die **Veränderung des globalen Gesundheitszustandes gegenüber Baseline** anhand der EQ-5D VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (MWD [95%-KI]: 11,33 [8,15; 14,51],  $p < 0,001$ ). Mit Mirikizumab behandelte Patienten schätzen die Verbesserung ihres globalen Gesundheitszustandes zu Woche 52 folglich höher ein als mit Placebo behandelte Patienten. Auf der visuellen Analogskala des EQ-5D (0-100) betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Mirikizumab-Arm 20,11 (1,10).

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen sowohl anhand der Frage 6 des WPAI:UC als auch der EQ-5D VAS, lässt sich mit den zuvor gezeigten Linderungen der Symptome, wie beispielsweise der Bowel Urgency, erklären und zeigt deutlich, dass der Einsatz von Mirikizumab von Vorteil für die Patienten ist.

### ***Fazit zur Nutzendimension Morbidität***

Zusammenfassend konnte für alle patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension Morbidität ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Placebo gezeigt werden. Folglich besteht in der Nutzendimension Morbidität ein deutlicher, therapeutisch relevanter Nutzen von Mirikizumab.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

An Colitis ulcerosa erkrankte Patienten erfahren aufgrund der beschriebenen Symptome eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Neben den körperlichen Beschwerden, welche die Patienten erleiden, sind besonders auch die Einschränkungen des alltäglichen Lebens, die mit der Symptomatik der Colitis ulcerosa einhergehen, belastend für die Patienten. Die Lebensqualität von Patienten zählt gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie nach Ansicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden. Der medizinische Nutzen von Mirikizumab in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe der Endpunkte Remission anhand des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) sowie anhand des 36-Item Short-Form

Health Survey (SF-36) (physische Komponente [PCS] und mentale Komponente [MCS]) bewertet.

### ***Remission anhand des IBDQ***

Der für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen spezifische IBDQ ist ein etablierter und als valide eingestuft Fragebogen, dessen Anwendung u. a. von der EMA empfohlen wird. Anhand des IBDQ wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten selbst eingeschätzt. Die Patientenrelevanz des IBDQ wurde durch den G-BA bestätigt. Für die **Remission anhand des IBDQ** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,66 [1,39; 1,98]). Der Anteil an Patienten mit einer Remission (Gesamtpunktzahl von mindestens 170 Punkten) betrug zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 für Patienten im Mirikizumab-Arm 72,3%. Die Wahrscheinlichkeit eine Remission gemessen anhand des IBDQ-Fragebogens zu erreichen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab um 66% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36***

Der SF-36 stellt das weltweit am häufigsten in klinischen Studien eingesetzte generische Instrument zur Erfassung der patientenbeurteilten gesundheitspezifischen Lebensqualität dar. Auch der G-BA empfahl im Rahmen der Beratung zur Nutzenbewertung die Erfassung der allgemeinen gesundheitspezifischen Lebensqualität mittels eines generischen Fragebogens, bevorzugt anhand des SF-36.

Der SF-36 bildet sowohl physische als auch psychische/mentale Komponenten allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität ab. Im Folgenden sind die Ergebnisse zum SF-36 mit den zugehörigen Effektmaßen (MWD [95%-KI]) aufgeführt:

- Veränderung der **physischen Komponente des SF-36 (PCS)** gegenüber Baseline (Mirikizumab versus Placebo): 2,30 [1,12; 3,49],  $p < 0,001$
- Veränderung der **mentalen Komponente des SF-36 (MCS)** gegenüber Baseline (Mirikizumab versus Placebo): 1,48 [0,13; 2,82],  $p = 0,031$

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 schätzten mit Mirikizumab behandelte Patienten die Verbesserung ihrer physischen und mentalen Verfassung statistisch signifikant größer ein als Patienten, die Placebo erhielten. Für den Summenscore des PCS lag die Veränderung (Standardfehler) gegenüber Baseline bei 8,97 (0,41) für Patienten, die Mirikizumab erhielten. Für den Summenscore des MCS betrug die Veränderung (Standardfehler) gegenüber Baseline 7,02 (0,47) für den Mirikizumab-Arm. Dies unterstreicht den bemerkenswerten Effekt von Mirikizumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

### ***Fazit zur Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Sowohl im Rahmen des IBDQ als auch des SF-36 zeigte Mirikizumab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo. Diese Ergebnisse heben die signifikant verbesserte Lebensqualität der mit Mirikizumab behandelten Patienten hervor. Zusammenfassend besteht auch in der

Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein deutlicher therapeutischer Nutzen durch Mirikizumab.

### **Sicherheit**

Eine Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als unbedingt patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird dabei auf unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades und unterteilt nach Schweregraden), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen eingegangen. Zudem werden die im Prüfplan präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) hepatische Ereignisse, Infektionen (inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen), Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, Malignität sowie Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten dargestellt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse für die Erhaltungsphase zum Zeitpunkt Woche 52 dargelegt.

### **Gesamtraten**

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades war in der Studie LUCENT 2 zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase 64,5% der Patienten im Behandlungsarm Mirikizumab und 68,8% der Patienten im Vergleichsarm Placebo ein unerwünschtes Ereignis (OR=0,83; p=0,352). Davon waren 38,0% (Mirikizumab) bzw. 37,0% (Placebo) unerwünschte Ereignisse leichten Schweregrades, 22,4% bzw. 25,5% moderaten Schweregrades und 4,1% bzw. 6,3% schweren Schweregrades. Weiterhin waren 3,3% bzw. 7,8% der unerwünschten Ereignisse schwerwiegend und in 1,5% bzw. 8,3% der mit Mirikizumab bzw. Placebo behandelten Patienten kam es zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch für Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (OR=0,41; p=0,023; OR=0,17; p<0,001).

### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Zum Ende der Erhaltungsphase hatten 3,1% der mit Mirikizumab bzw. 2,1% der mit Placebo behandelten Patienten ein hepatisches Ereignis. Unter Behandlung mit Mirikizumab war das Risiko des Auftretens eines hepatischen Ereignisses demzufolge vergleichbar zu dem unter Placebo-Behandlung.

Innerhalb der Erhaltungsphase erlitten 23,9% bzw. 22,9% der Patienten, die mit Mirikizumab bzw. Placebo behandelt wurden, eine Infektion. 0,8% bzw. 1,6% der Patienten hatten eine schwerwiegende Infektion und 1,3% bzw. 0,0% der Patienten eine opportunistische Infektion. Mirikizumab erhöht also, anders als einige aktuell verfügbare Therapieoptionen, nicht das Risiko für Infektionen allgemein, schwerwiegende Infektionen oder opportunistische Infektionen. Keine der im Mirikizumab-Arm beobachteten opportunistischen Infektionen (n=5: n=4 Herpes Zoster, n=1 orale Candidose [nicht beschränkt auf die Zunge]) führte zum Therapieabbruch. Ein Anteil von 1,8% bzw. 1,0% der Patienten zeigte eine unmittelbare

Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Mirikizumab oder Placebo, während 6,9% bzw. 2,6% mit einer nicht-unmittelbaren Überempfindlichkeitsreaktion auf die Behandlung reagierten. Eine Reaktion an der Injektionsstelle zeigten 8,7% bzw. 4,2% der Mirikizumab bzw. Placebo exponierten Patienten. Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, hatten gegenüber der Therapie mit Placebo somit ein vergleichbares Risiko für eine unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion bzw. eine Reaktion an der Injektionsstelle. Im Vergleich zu Placebo war unter der Therapie mit dem aktiven Wirkstoff Mirikizumab das Risiko erhöht, eine nicht-unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion zu erleiden. Keines der hierbei beobachteten Ereignisse unter Mirikizumab-Behandlung wurde jedoch als schwerwiegend eingeschätzt und lediglich in einem Fall kam es zum Behandlungsabbruch.

Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die bis zum Ende der Erhaltungsphase auftraten, waren schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) mit einer Häufigkeit von 0,0% bzw. 0,5%, Malignität (0,3% bzw. 0,5%), Depression (ohne Suizidalität und Selbstverletzungen) (1,0% bzw. 0,0%) sowie Suizidalität (0,3% bzw. 0,0%). Diese Ergebnisse demonstrieren, dass Mirikizumab das Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse und das Risiko, eine Malignität zu entwickeln, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Auch auf die psychische Gesundheit hat Mirikizumab keinen negativen Einfluss, das Auftreten von Depressionen oder Suizidalität ist gegenüber der Behandlung mit Placebo vergleichbar. Das UESI Suizidalität trat bei einem mit Mirikizumab behandelten Patienten auf. Es handelte sich hier um einen Suizid-Versuch eines Patienten, der bereits in der Krankengeschichte depressive Episoden und Suizid-Versuche aufwies. Das Ereignis wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehend bewertet und führte nicht zum Abbruch der Therapie.

### ***Fazit zur Nutzendimension Sicherheit***

Bei der Bewertung des Sicherheitsprofils von Mirikizumab ist zu beachten, dass hier die Sicherheit und Verträglichkeit eines aktiven, hochwirksamen Wirkstoffes gegenüber Placebo verglichen wird. Hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen über alle betrachteten Kategorien der Sicherheit hinweg, lässt sich generell ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Mirikizumab gegenüber Placebo ableiten. Bei spezifischer Betrachtung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie von Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Trotz zugelassener Therapieoptionen besteht weiterhin ein hoher Bedarf an wirksamen und sicheren medikamentösen Behandlungsalternativen für Colitis ulcerosa-Patienten. Es existieren zahlreiche Einschränkungen, die den Einsatz der bisher verfügbaren Medikamente bei dieser chronischen und lebenslang bestehenden Erkrankung limitieren: primäres oder sekundäres Therapieversagen, Kontraindikationen sowie die Nebenwirkungsprofile der verfügbaren Substanzen. Oftmals bleibt als letzte Therapieoption nur eine Kolektomie als chirurgische Intervention, welche wiederum mit physischen und psychischen Problemen einhergeht und die

Lebensqualität einschränkt. Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen ist somit eine Erweiterung des Repertoires medikamentöser Therapien essenziell für Colitis ulcerosa-Patienten.

Als vorrangige Therapieziele bei Colitis ulcerosa werden das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Erhaltung einer langfristigen kortikosteroidfreien klinischen und endoskopischen Remission angesehen. Diese relevanten Therapieziele werden durch die beiden LUCENT-Studien mit hoher Ergebnissicherheit abgedeckt und können mit Mirikizumab erfolgreich adressiert werden: Durch die Therapie mit Mirikizumab kann eine klinische Remission sowie auch deren Erhaltung bei einem erheblichen Anteil der Patienten erreicht werden, bei einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil.

So war unter der Behandlung mit Mirikizumab der Anteil der Patienten mit klinischer Remission im Vergleich zur Placebo-Behandlung signifikant erhöht. Auch für den Anteil der Patienten mit dauerhafter symptomatischer Remission zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab. Dies ist insofern von großer Relevanz, da aktuell zugelassene und verfügbare Therapieoptionen häufig nicht dauerhaft wirksam sind. Ebenfalls von hoher Patientenrelevanz ist das Erreichen einer kortikosteroidfreien Remission, da diese mit einer Reduktion zahlreicher schwerer Nebenwirkungen sowie einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht. Auch hier konnte Mirikizumab gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung erzielen. Des Weiteren ergab sich für den Anteil der Patienten mit histologisch-endoskopischer mukosaler Remission (HEMR) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab. Dieser Vorteil ist von großer Bedeutung, da sich Patienten mit einer sogenannten tiefen – klinischen und histologisch-endoskopischen – Remission bzw. Mukosaheilung länger in Remission befinden und seltener Komplikationen wie Kolektomien oder Hospitalisierungen aufweisen. Diese Zusammenhänge unterstreichen den dringenden Bedarf an Therapien, die eine endoskopisch und histologisch bestätigte Remission erzielen und auch erhalten können. Die LUCENT-Studien belegen die Wirksamkeit von Mirikizumab bezüglich der genannten Parameter.

Die Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) sowie eine daraus resultierende Stuhlinkontinenz stellt sowohl aus Sicht der Patienten als auch der Ärzte eines der am meisten beeinträchtigenden Symptome der Colitis ulcerosa dar. Sie bedeutet eine immense psychische Belastung für die Betroffenen und schränkt sowohl deren Alltag als auch die Lebensqualität stark ein. Für die Mehrzahl der bisher verfügbaren Therapieoptionen wurde die Bowel Urgency in den Zulassungsstudien nicht systematisch erfasst. Mit Mirikizumab steht den Patienten nun erstmals eine Therapieoption zur Verfügung, die nachweislich anhand validierter Instrumente zur Verbesserung dieses Symptoms beiträgt. Unter Therapie mit Mirikizumab erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patienten eine Remission der Bowel Urgency. Ein derartiger Effekt konnte bislang nicht mittels validierter Skalen gezeigt werden. Weitere für Patienten sehr belastende Symptome, die mit einer Colitis ulcerosa-Erkrankung einhergehen, stellen abdominelle Schmerzen und Fatigue dar. Auch hier konnte die Behandlung mit Mirikizumab signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo erzielen. Mirikizumab kann also den dringenden therapeutischen Bedarf nach einer Medikation, die eine deutliche und

langanhaltende Besserung oder sogar Remission belastender Symptome wie der Bowel Urgency, abdomineller Schmerzen oder Fatigue ermöglicht, erfüllen.

Die Reduktion der krankheitsbedingten Symptome spiegelt sich auch in der erzielten Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen anhand des WPAI:UC und der EQ-5D VAS wider. Dies unterstreicht den bemerkenswerten patientenrelevanten Vorteil von Mirikizumab. Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Fragebögen IBDQ und SF-36, ergibt sich eine deutliche Verbesserung durch die Behandlung mit Mirikizumab. Dies ist von hoher Relevanz für Colitis ulcerosa-Patienten, da Mirikizumab folglich die aufgrund der beschriebenen Symptomatik erheblich beeinträchtigte Lebensqualität zu verbessern vermag.

Die Behandlung mit Mirikizumab ist zudem sicher und gut verträglich, was sich unter anderem in dem sehr geringen Anteil an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Behandlungsabbrüchen äussert. Das günstige Sicherheitsprofil von Mirikizumab zeigt sich insbesondere dadurch, dass, anders als bei einigen verfügbaren Therapieoptionen, das Risiko für schwerwiegende Infektionen, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) oder das Auftreten von Malignitäten nicht erhöht ist.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse zeigt sich, dass Patienten unter Mirikizumab-Behandlung einen therapierelevanten Nutzen hinsichtlich der primären Therapieziele in der Behandlung der Colitis ulcerosa erzielen, wie das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Erhaltung einer langfristigen kortikosteroidfreien klinischen und endoskopischen Remission. Darüber hinaus konnte eine signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte wie abdominelle Schmerzen und Fatigue erzielt werden. Besonders hervorzuheben ist die in der vorliegenden Indikation erstmals anhand einer validierten Skala gezeigte deutliche Verbesserung der Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) durch Mirikizumab. Die Behandlung bedingt somit eine spürbare Linderung der Erkrankung, die eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Folge hat. Zudem war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo. Mirikizumab stellt also eine sichere, wirksame und langanhaltende Therapieoption für konventionell oder biologisch vortherafierte Patienten dar.

Der Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffes wird gemäß § 5 Absatz 7 AM-NutzenV definiert als bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten. Für Mirikizumab wurde diese Verbesserung des therapielevanten Nutzens anhand der konsekutiven LUCENT-Studien (Induktionsphase LUCENT 1, Erhaltungsphase LUCENT 2) dargelegt. Während die dargestellten Ergebnisse eindrücklich den patientenrelevanten Nutzen von Mirikizumab zeigen, ist aufgrund des placebokontrollierten Studiendesigns keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der vom G-BA vergebenen ZVT möglich. Folglich ergibt sich insgesamt ein **Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in folgendem Anwendungsgebiet:

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (2).

Im Zuge des am 12. Januar 2022 erfolgten Beratungsgesprächs hat der G-BA eine Aufteilung der zu bewertenden Patientenpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen (3).

#### **Teilpopulation A:**

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

**Teilpopulation B:**

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

Im Beratungsgespräch vom 12. Januar 2022 wurde vom G-BA zudem die ZVT für die genannten Teilpopulationen bestimmt (3), welche durch die Lilly Deutschland GmbH ergänzt wurde (siehe hierzu Modul 3A Abschnitt 3.1). In Tabelle 4-3 ist die ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet dargelegt.

Tabelle 4-3: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa

Teilpopulation gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben	TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Filgotinib <sup>a</sup> oder Ozanimod <sup>a</sup> oder Tofacitinib <sup>b</sup> oder Ustekinumab oder Vedolizumab
Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum, (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben	Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) oder Filgotinib <sup>a</sup> oder Ozanimod <sup>a</sup> oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab, jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie(n)
a: Filgotinib und Ozanimod waren nicht Teil der vom G-BA im Zuge des Beratungsgesprächs festgelegten ZVT, wurden jedoch auf Basis der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie (1) durch die Lilly Deutschland GmbH hinzugefügt. b: Während Tofacitinib in den Beschlüssen zu Filgotinib (4) und Ozanimod (5) nicht mehr als ZVT für die Teilpopulation A aufgeführt wird, wurde es in der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Mirikizumab noch genannt und wird in der deutschen S3-Leitlinie weiterhin standardmäßig für Patienten empfohlen, bei denen konventionelle Therapien versagt haben. Daher wird es im vorliegenden Dossier weiterhin als ZVT für die Teilpopulation A und B berücksichtigt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (3)	

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der ZVT erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Die Aufteilung in die genannten Teilpopulationen wird in den für die Nutzenbewertung herangezogenen LUCENT-Studien durch die Subgruppenanalyse „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ (ja versus nein) abgebildet. Für die patientenrelevanten Endpunkte liefert die Interaktion dieser Subgruppe mit der Behandlungsgruppe kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe hierzu Anhang 4-G) (6), d. h. es liegen keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen vor. Basierend darauf und anhand der grundsätzlich für beide

Teilpopulationen identischen ZVT, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie LUCENT 2, welche die Ergebnisse über die Induktions- und Erhaltungsphase abbilden, zur Beantwortung der Fragestellung im Rahmen der Nutzenbewertung als adäquat angesehen.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign) werden in den folgenden Abschnitten näher spezifiziert.

Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich RCT (Evidenzklasse Ib) herangezogen.

#### **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.*

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen klinischen Studien zu identifizieren, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

#### **Auswahl randomisierter kontrollierter Studien (RCT)**

In Tabelle 4-4 werden die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von RCT mit Mirikizumab zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt und anschließend begründet.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A) ODER Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben (Teilpopulation B)	1	Andere Patientenpopulation	1
Intervention	Behandlung mit Mirikizumab gemäß Fachinformation Induktionstherapie: Intravenöse Infusion von Mirikizumab 300 mg in Woche 0, 4 und 8 Erhaltungstherapie: Subkutane Anwendung von Mirikizumab 200 mg alle 4 Wochen	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungsschemata	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Filgotinib oder Ozanimod oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab (für Teilpopulation B jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie[n])	3	Andere Vergleichstherapien oder abweichende Dosierungsschemata	3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet	4
Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien, Einzelfallberichte etc.	5
Studiendauer	Induktionsphase: mindestens 6 Wochen Erhaltungsphase: mindestens 6 Monate Gesamtdauer (Induktions- und Erhaltungsphase): $\geq 52$ Wochen	6	Studiendauer <52 Wochen	6

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	7	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit) <sup>a</sup>	7
<p>a: Hierzu zählen auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden. TNF: Tumornekrosefaktor</p>				

### Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung werden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstextes nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa umfassen, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen (2).

### Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung werden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Mirikizumab im Einklang mit den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde: Intravenöse Infusion von Mirikizumab 300 mg in Woche 0, 4 und 8 in der Induktionsphase und subkutane Verabreichung von Mirikizumab 200 mg alle 4 Wochen in der Erhaltungsphase (2).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 12. Januar 2022 gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-388) benannte der G-BA als ZVT einen Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab oder Golimumab oder Infliximab) oder Tofacitinib oder Ustekinumab oder Vedolizumab (für Teilpopulation B jeweils unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie[n]) für das vorliegende Anwendungsgebiet (3). Darüber hinaus wurden Filgotinib und Ozanimod aufgrund der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie für beide Teilpopulationen durch die Lilly Deutschland GmbH berücksichtigt (1) (siehe Modul 3A Abschnitt 3.1).

### Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (7).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung der Lilly Deutschland GmbH und des bisherigen

Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens des G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es werden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 näher spezifiziert.

### **Studiendesign**

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern RCT bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Ergebnisunsicherheit. Gemäß des IQWiG stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar (8). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

### **Studiendauer**

Primäres Ziel der Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa ist die Induktion und langfristige Erhaltung einer klinischen und endoskopischen Remission. In Anbetracht des chronischen Verlaufs der Colitis ulcerosa ist von einer kontinuierlichen Arzneimittel-Anwendung auszugehen, sodass für eine aussagekräftige Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab eine ausreichende Studiendauer erforderlich ist. Im Zuge der Beratung hat der G-BA festgestellt, dass bei einer chronischen Erkrankung wie der Colitis ulcerosa eine Gesamtstudiendauer von ca. 52 Wochen grundsätzlich geeignet ist (3). Des Weiteren hat der G-BA darauf verwiesen, dass die EMA zur Untersuchung der Remissionserhaltung eine Behandlungsphase über den Zeitraum von mindestens zwölf Monaten empfehle (3, 9). Dementsprechend werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur Studien mit einer Gesamtstudiendauer von mindestens 52 Wochen eingeschlossen. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 zwar als Einzelstudien deklariert sind, aber aufgrund ihres konsekutiven Aufbaus insgesamt die geforderte Studiendauer von 52 Wochen erreichen.

### **Publikationstyp**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Vollpublikationen bzw. Studienberichte berücksichtigt, die dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Standard entsprechen. Zudem werden Studien eingeschlossen, zu welchen ein ausführlicher Ergebnisbericht, beispielsweise aus einem Studienregister oder einer Studienergebnisdatenbank, vorliegt. Publikationstypen, die nicht als ausreichend zur Bewertung einer Studie angesehen werden, wie z. B. Konferenzabstracts, Reviews oder Kommentare, fließen in die vorliegende Nutzenbewertung nicht ein.

#### **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 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird über die Plattform Ovid in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane)

Für jede Datenbank wird auf Basis der datenbankspezifischen Syntax eine sequenzielle und auf die jeweilige Datenbank individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Es werden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen. Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die beiden durch die G-BA-Beratung definierten Teilpopulationen A und B werden in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet häufig nicht isoliert untersucht. Folglich wird eine übergreifende Recherche für das gesamte Anwendungsgebiet durchgeführt. Bei der anschließenden Selektion der Studien werden alle Treffer eingeschlossen, die die Einschlusskriterien für mindestens eine der beiden Fragestellungen (A und/oder B) erfüllen (vgl. Abschnitt 4.2.3.5). Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

(ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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 systematische Suche nach relevanten Studien umfasst die Studienregister ClinicalTrials.gov, ICTRP sowie EU-CTR und erfolgt ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategie richtet sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Suchstrategien werden für alle Register separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wird nicht eingegrenzt, und es werden auch ansonsten keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Zudem werden die Studienergebnisdatenbanken des Clinical Data Suchportals der EMA und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren, durchsucht.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### 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 –ergebnissen<sup>2</sup>. 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.

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.*

Für Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert werden, erfolgt auf der Webseite des G-BA eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik. Dazu werden folgende Wirkstoffnamen und Studienbezeichnungen verwendet:

- Mirikizumab
- NCT03518086 (LUCENT 1)
- NCT03524092 (LUCENT 2)

---

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### 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 Auswahl der Treffer erfolgt gemäß des Standardvorgehens bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate werden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-4). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen lassen, werden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss werden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergibt, wird die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Die Auswahl erfolgt durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen werden im Konsens gelöst.

Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche bzw. ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C bzw. Anhang 4-D dokumentiert.

#### 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.*

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studien wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Die folgenden Kriterien bilden die Basis für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Gemäß VerFO wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

## 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)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

---

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*Beschreiben Sie, 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.*

Im vorliegenden Modul 4A werden die in Abschnitt 4.3.1.1.5 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierten Studien für die Beantwortung der Fragestellung auf Basis der Angaben der statistischen Analysepläne (SAP), klinischen Studienprotokolle (CSP) und Studienberichte (CSR) beschrieben (6, 10, 11).

Zusammenfassende Informationen zu den eingeschlossenen Studien (CONSORT Items 2b bis 14) finden sich in Anhang 4-E. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

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

#### **Studiendesign**

LUCENT 1 und LUCENT 2 sind konsekutive multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Parallelarmstudien. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Dabei erfolgte die Behandlung mit Mirikizumab in der 12-wöchigen Induktionsphase (LUCENT 1) als intravenöse Infusion und

in der anschließenden 40-wöchigen Erhaltungsphase (LUCENT 2) als subkutane Gabe. Insgesamt betrug die Dauer der kontrollierten Therapie 52 Wochen. Für die primäre Auswertungspopulation der Erhaltungsphase waren laut Studienprotokoll diejenigen Patienten vorgesehen, die in Woche 12 der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen auf Mirikizumab (300 mg intravenös) gezeigt hatten. Diese sogenannten Mirikizumab-Ansprecher wurden zu Beginn der Erhaltungsphase auf Mirikizumab 200 mg subkutan oder Placebo re-randomisiert. Da im Zuge der Nutzenbewertung nur Endpunkte zu Woche 52 (Woche 40 der Studie LUCENT 2) relevant sind und es sich um konsekutive Studien handelt, werden LUCENT 1 und LUCENT 2 im vorliegenden Modul zusammenfassend als LUCENT-Studien bezeichnet und als eine zusammenhängende Studie betrachtet.

### **Patientencharakteristika**

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Geschlecht
- Alter
- Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Gewicht/Body Mass Index (BMI)
- Raucherstatus
- Colitis ulcerosa Vorgeschichte und Schweregrad der Erkrankung
- Vorbehandlungsstatus bezüglich Biologika oder Tofacitinib
- Behandlung mit Kortikosteroiden oder konventionellen Immunmodulatoren zu Baseline

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab erfolgt unter Heranziehen folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Tabelle 4-5: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

<b>Mortalität</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle</li> </ul>
<b>Morbidität</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Remission <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stuhlfrequenz</li> <li>- Rektale Blutung</li> <li>- Endoskopische Remission</li> </ul> </li> <li>• Dauerhafte symptomatische Remission</li> <li>• Kortikosteroidfreie Remission</li> <li>• Histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR)</li> <li>• Bowel Urgency</li> <li>• Abdominelle Schmerzen</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Gesundheitszustand <ul style="list-style-type: none"> <li>- WPAI:UC – Aktivitätsbeeinträchtigung</li> <li>- EQ-5D VAS</li> </ul> </li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des IBDQ</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36</li> </ul>
<b>Sicherheit</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschte Ereignisse, jeglichen Schweregrades</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse, leichten Schweregrades</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse, moderaten Schweregrades</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse, schweren Schweregrades</li> <li>- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten</li> </ul> </li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</li> </ul>
<p>Operationalisierungen sind in dieser Tabelle nicht aufgeführt.</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:UC: Work Productivity and Activity Questionnaire:Ulcerative Colitis</p>

## Mortalität

### Todesfälle

#### Patientenrelevanz

Colitis ulcerosa-Patienten weisen ein kaum erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur europäischen Gesamtbevölkerung auf (12, 13). Allerdings ist im Hinblick auf die hohen Fallzahlen an Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) im Zeitraum der Studien zu beachten,

dass bei Patienten, die Immunsuppressiva einnehmen, ein erhöhtes Risiko für sekundäre Infektionskrankheiten besteht, welches sich auch auf die Mortalität auswirkt (14, 15).

Zudem ist laut Verfahrensordnung des G-BA der Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels als der patientenrelevante therapeutische Effekt unter anderem hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens definiert (7). Die Patientenrelevanz des Gesamtüberlebens wurde darüber hinaus im Beratungsgespräch durch den G-BA bestätigt (3).

### *Operationalisierung*

Aufgrund der geringen Mortalitätsrate chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist die Erfassung als eigenständiger Endpunkt in zulassungsbegründenden Studien nicht gebräuchlich. Der Endpunkt wurde daher als „Todesfälle“ im Zuge der unerwünschten Ereignisse erfasst.

## **Morbidität**

### *Erläuterung des modifizierten Mayo-Scores*

Mehrere der folgenden morbiditätsbezogenen Endpunkte zur Beschreibung der Remission von Colitis ulcerosa basieren auf dem modifizierten Mayo-Score (klinische Remission, kortikosteroidfreie Remission) oder Teilen davon (dauerhafte symptomatische Remission).

Der Mayo-Score ist einer der am häufigsten verwendeten und etabliertesten Krankheitsaktivitätsindizes zur Evaluierung der Colitis ulcerosa-spezifischen Symptomatik in RCT (1, 9, 16-19). In seiner Grundform beinhaltet der Mayo-Score vier Komponenten, die auf separaten Subskalen wichtige Aspekte der Erkrankung aus Sicht der Patienten (rektale Blutungen, Stuhlfrequenz) sowie aus Sicht der behandelnden Ärzte (endoskopische Beurteilung des Entzündungsgrades der Darmmukosa, ärztliche Beurteilung) kategorisieren (20). Der modifizierte Mayo-Score (3-Komponenten Mayo-Score) legt einen höheren Schwerpunkt auf patientenberichtete Aspekte der Krankheit und verzichtet auf die globale Beurteilung durch einen Arzt (16). Außerdem wurde Kontaktvulnerabilität der Schleimhaut als Definition des Wertes von 1 der Endoskopie-Subskala nicht mehr berücksichtigt (16, 17). Damit entspricht der modifizierte Mayo-Score in seiner Auslegung auch der durch die EMA präferierten Beurteilung der klinischen und endoskopischen Aktivität der Colitis ulcerosa (9).

Die oben genannten Aspekte der Colitis ulcerosa-Aktivität werden im Zuge des modifizierten Mayo-Scores durch ein Bewertungssystem von 0-3 Punkten erfasst (Tabelle 4-6) (16, 17, 21, 22). Die Werte der drei Subskalen können demnach zu einem Gesamtwert von maximal 9 Punkten addiert werden. In den für die Nutzenbewertung herangezogenen LUCENT-Studien definieren Werte von 1-3 eine milde, Werte von 4-6 eine mittelschwere und Werte von 7-9 eine schwere Ausprägung der aktiven Colitis ulcerosa (10).

Tabelle 4-6: Subskalen und Punktezuordnung des modifizierten Mayo-Scores

Mayo-Score Subskala	Punkte	Beschreibung/Befund
<b>Patientenberichtet</b>		
Stuhlfrequenz	0	Normale Anzahl an Stuhlgängen pro Tag (patientenindividuell)
	1	1-2 Stuhlgänge mehr als normal pro Tag
	2	3-4 Stuhlgänge mehr als normal pro Tag
	3	≥5 Stuhlgänge mehr als normal pro Tag
Rektale Blutungen	0	Kein Blut im Stuhl sichtbar
	1	Blutspuren in <50% der Stühle
	2	Deutliche Blutbeimengungen in >50% der Stühle
	3	Auftreten von Stühlen, die ausschließlich aus Blut bestehen
<b>Ärztlich erfasst</b>		
Endoskopischer Befund	0	Keine oder inaktive Erkrankung (normale Erscheinung der Mukosa)
	1	Leichte Erkrankung (erkennbare Rötung, verringertes Gefäßmuster)
	2	Mittelschwere Erkrankung (deutliche Rötung, fehlendes Gefäßmuster, Kontaktvulnerabilität der Schleimhaut, Erosionen)
	3	Schwere Erkrankung (spontane Blutungen, Ulzerationen)
Quellen: (16, 17, 21, 22)		

### ***Klinische Remission***

#### *Patientenrelevanz*

Die klinische Remission bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa ist definiert durch eine weitestgehend inaktive Erkrankung und Symptommfreiheit. Da aufgrund der bislang nicht gänzlich verstandenen Ätiologie eine kausale Therapie nicht möglich ist, stellt die klinische Remission das vorrangige Behandlungsziel in der Therapie der Colitis ulcerosa dar (23). Die Reduktion der Belastung durch Symptome wie rektale Blutungen oder erhöhte Stuhlfrequenz und die damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ist somit als bedeutsames und unmittelbar patientenrelevantes Wirksamkeitskriterium anzusehen (24-28). Die Patientenrelevanz der klinischen Remission wurde zudem im Beratungsgespräch durch den G-BA anerkannt (3).

Die Beurteilung der klinischen Remission erfolgt in der Regel über eine Kombination von klinischen Parametern wie dem Auftreten von rektalen Blutungen und der Häufigkeit des Stuhlgangs sowie einer endoskopischen Begutachtung des Entzündungsgrades der Darmmukosa (9, 23). Die Parameter werden über Subskalen des etablierten Mayo-Scores abgebildet (17, 21, 29) und wurden bereits bei der Operationalisierung der klinischen Remission im Rahmen mehrerer pivotaler klinischer Studien in der Indikation Colitis ulcerosa angewandt (30-36).

Im Rahmen der Nutzenbewertung ist es essenziell, dass unmittelbar patientenrelevante Aspekte im Vordergrund einer Definition der klinischen Remission stehen. Durch die von Patienten selbst berichteten Krankheitssymptome rektale Blutungen und erhöhte Stuhlfrequenz, die eine hohe Belastung und einen erheblichen Einschnitt in die Lebensqualität der Patienten darstellen, ist dies gewährleistet. Da für die Sicherstellung einer langfristigen Remission die Verbesserung der Entzündungsaktivität der Darmmukosa ebenfalls ein relevantes Kriterium darstellt, empfiehlt die EMA eine zusätzliche Bewertung mittels Endoskopie (9). Die Wichtigkeit der endoskopischen Diagnostik zur Beurteilung des Therapieerfolgs wird darüber hinaus in Leitlinien betont (1, 23, 37-39). Es konnte zudem eine direkte Korrelation zwischen endoskopischer Beurteilung und den von Patienten selbst berichteten Symptomen festgestellt werden (17). Die Patientenrelevanz der klinischen Remission belegen darüber hinaus Studien, die eine Korrelation sowohl mit validierten krankheitsspezifischen (IBDQ) als auch generischen (SF-36) Lebensqualitätsfragebögen nachwiesen (31, 40). Insgesamt werden daher sowohl die selbst berichteten Krankheitssymptome als auch die endoskopische Erfassung des Entzündungsgrades im Rahmen des (modifizierten) Mayo-Scores als patientenrelevant angesehen.

#### *Operationalisierung*

In den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen LUCENT-Studien wird die klinische Remission anhand des modifizierten Mayo-Scores operationalisiert. Klinische Remission ist dabei über die Subskalen des modifizierten Mayo-Scores (siehe Tabelle 4-6) definiert als Werte der Stuhlfrequenz-Subskala von 0 oder Stuhlfrequenz-Subskala von 1 mit einer Verringerung um mindestens 1 Punkt gegenüber Baseline, rektale Blutungen-Subskala von 0 sowie Endoskopie-Subskala von 0 oder 1. Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit klinischer Remission zu Woche 52 dargestellt.

#### *Validität*

Sowohl der ursprüngliche als auch der modifizierte Mayo-Score sind noch nicht formal validiert (3). Dennoch gilt der Mayo-Score, wie oben ausgeführt, als Standardinstrument zur Erfassung der klinischen und endoskopischen Aktivität der Colitis ulcerosa (1, 21). Insbesondere in seiner modifizierten Form, die eine stärkere Gewichtung der von Patienten selbst erfassten Symptomatik ermöglicht, wird er als geeignetes Werkzeug von EMA und FDA anerkannt und empfohlen (9, 16).

#### ***Stuhlfrequenz (Subskala des modifizierten Mayo-Scores)***

##### *Patientenrelevanz*

Eine erhöhte Stuhlfrequenz ist eines der primären Symptome einer aktiven Colitis ulcerosa und ist assoziiert mit verstärkter Bowel Urgency sowie Stuhlinkontinenz (41, 42). Eine erhöhte Frequenz des Stuhlgangs kann bei Colitis ulcerosa aber auch bei anderen Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom mit einer verringerten Lebensqualität in Verbindung gebracht werden und negative Auswirkungen auf den Alltag der Patienten haben (43-45). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Zufriedenheit mit einer Colitis ulcerosa-Behandlung invers mit der Stuhlfrequenz assoziiert ist (46). Die Verringerung der Stuhlfrequenz auf ein

(überwiegend) normales patientenindividuelles Maß bedeutet somit eine relevante Verbesserung im Zuge einer Colitis ulcerosa-Therapie. Des Weiteren wird die Stuhlfrequenz im Rahmen des Mayo-Scores von Patienten selbst berichtet, was die Patientenrelevanz des Endpunktes unterstützt. Auch der G-BA bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunktes (3).

#### *Operationalisierung*

Die Häufigkeit des Stuhlgangs ist patientenindividuell und wird im Rahmen der Subskala des (modifizierten) Mayo-Scores durch Patienten selbst eingeschätzt. Dabei wird die Anzahl der Stuhlgänge in einem Zeitraum von 24 Stunden angegeben. Ein Wert von 0 entspricht der für den jeweiligen Patienten normalen Anzahl an Stuhlgängen, 1 einer leicht gesteigerten Anzahl von 1-2 Stuhlgängen mehr als normal, 2 einer deutlich gesteigerten Anzahl von 3-4 Stuhlgängen mehr als normal und 3 einer stark erhöhten Frequenz von mindestens 5 Stuhlgängen mehr als die für den Patienten übliche Anzahl an Stuhlgängen (Tabelle 4-6). Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten dargestellt, die zu Woche 52 einen Wert der Stuhlfrequenz-Subskala von 0 oder 1 mit einer Verringerung um mindestens 1 Punkt gegenüber Baseline erreichten.

#### *Validität*

Die Erfassung der Stuhlfrequenz im Zuge des (modifizierten) Mayo-Scores wurde noch nicht formal validiert, stellt jedoch ein anerkanntes Kriterium für die Erfassung der Colitis ulcerosa-spezifischen Symptomatik dar (21) und wurde in einer Vielzahl pivotaler klinischer Studien angewandt (30-36). Es konnte außerdem eine deutliche Korrelation zwischen patientenberichteten Symptomen und validierten Fragebögen zur Lebensqualität gezeigt werden (47). Die Erhebung der Stuhlfrequenz wurde weiterhin im Rahmen der Generierung von Werkzeugen für patientenberichtete Endpunkte zur Erfassung der Colitis ulcerosa-Symptomatik validiert (48).

### ***Rektale Blutung (Subskala des modifizierten Mayo-Scores)***

#### *Patientenrelevanz*

Ebenso wie Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang), Stuhlfrequenz, Diarrhö und abdominelle Schmerzen, gehören rektale Blutungen zu den primären Symptomen von Colitis ulcerosa (1). Blutiger Stuhl ist für Patienten als Symptom von Colitis ulcerosa unmittelbar identifizierbar und kann somit die Entstehung von angstbedingten psychischen Erkrankungen und die damit verbundene Komorbidität begünstigen (25, 26, 49). Als Bestandteil einer klinischen Remission ist also auch das Ausbleiben von rektalen Blutungen direkt und unmittelbar durch den Patienten observierbar und die dadurch verringerte psychische Belastung von hoher Relevanz. Rektale Blutungen als eines der Symptome der Colitis ulcerosa sind Teil der patientenberichteten Subskalen des (modifizierten) Mayo-Scores, die von der EMA als besonders relevant angesehen werden (9). Auch der G-BA sieht die Erfassung von rektalen Blutungen als patientenrelevant an (3).

### *Operationalisierung*

Im Rahmen des (modifizierten) Mayo-Scores werden rektale Blutungen durch den Patienten selbst beurteilt und auf einer Skala von 0 bis 3 kategorisiert. Ein Wert von 0 steht dabei für das Fehlen sichtbaren Blutes im Stuhl, ein Wert von 1 für Blutspuren in weniger als der Hälfte der Stühle, ein Wert von 2 für deutliche Blutbeimengungen in mehr als der Hälfte der Stühle und ein Wert von 3 für das Auftreten von Stühlen, die ausschließlich aus Blut bestehen. Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten dargestellt, die zu Woche 52 einen Wert der rektale Blutung-Subskala von 0 erreichten.

### *Validität*

Ebenso wie die Stuhlfrequenz sind rektale Blutungen als Subskala im Rahmen des (modifizierten) Mayo-Scores noch nicht formal validiert, stellen aber analog zu den anderen Subskalen ein anerkanntes Werkzeug für die Einordnung der Colitis ulcerosa-spezifischen Symptomatik dar (21). Demnach wurden auch rektale Blutungen zur Beurteilung der klinischen Remission in mehreren pivotalen Studien verwendet (30-36) und sowohl eine Korrelation zu validierten Fragebögen bezüglich der Lebensqualität festgestellt (47), als auch eine Validierung im Zuge der Generierung von Werkzeugen patientenberichteter Symptomatik vorgenommen (48).

### ***Endoskopische Remission (Subskala des modifizierten Mayo-Scores)***

#### *Patientenrelevanz*

Die Wichtigkeit endoskopischer Diagnostik zur Beurteilung des Therapieerfolgs wird in Leitlinien betont (1, 23, 37-39). Es konnte zudem eine direkte Korrelation zwischen endoskopischer Beurteilung und den von Patienten selbst berichteten Symptomen festgestellt werden (17). Darüber hinaus stellt eine anhaltende Entzündung der Mukosa ein erhebliches Risiko für den Patienten dar, hospitalisiert zu werden und erneute Schübe zu erleiden (37). Eine Verbesserung der Entzündungsaktivität erfasst durch Endoskopie ist daher als patientenrelevant zu betrachten.

### *Operationalisierung*

Im Rahmen des modifizierten Mayo-Scores wird die Entzündungsaktivität der Darmmukosa mittels endoskopischer Beurteilung auf einer Skala von 0 bis 3 kategorisiert (siehe Tabelle 4-6). Ein Wert von 0 steht dabei für eine normale Erscheinung der Mukosa (keine oder inaktive Erkrankung), ein Wert von 1 für erkennbare Rötungen und ein verringertes Gefäßmuster (leichte Erkrankung), ein Wert von 2 für deutliche Rötungen, ein fehlendes Gefäßmuster, Kontaktvulnerabilität der Schleimhaut sowie Erosionen (mittelschwere Erkrankung) und ein Wert von 3 für spontane Blutungen sowie Ulzerationen (schwere Erkrankung). Im Zuge des modifizierten Mayo-Scores führt das Auftreten von Kontaktvulnerabilität der Schleimhaut jeglicher Ausprägung zu einer Einstufung auf den Wert von 2 (mittelschwere Erkrankung), während leichte Kontaktvulnerabilität im ursprünglichen Mayo-Score noch in einem Wert von 1 resultierte (leichte Erkrankung) (16, 17). Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten dargestellt, die zu Woche 52 einen Wert der Endoskopie-Subskala von 0 oder 1 erreichten.

### *Validität*

Ebenso wie die patientenberichtete Symptomatik (Stuhlfrequenz und rektale Blutungen) ist die endoskopische Bewertung als Subskala im Rahmen des (modifizierten) Mayo-Scores noch nicht formal validiert, stellt aber analog zu den anderen Subskalen ein anerkanntes Kriterium zur Beurteilung der Krankheitsaktivität dar (21). Die endoskopische Beurteilung der mukosalen Entzündung als Bestandteil der klinischen Remission wurde in zahlreichen pivotalen Studien zweckmäßiger Vergleichstherapien verwendet (30-36). Eine Kombination der endoskopischen Subskala zusammen mit den patientenberichteten Subskalen des Mayo-Scores korrelierte außerdem mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Colitis ulcerosa-Patienten, erfasst durch validierte Fragebögen (47).

### ***Dauerhafte symptomatische Remission***

#### *Patientenrelevanz*

Durch den chronischen Charakter der Colitis ulcerosa leiden Patienten grundsätzlich lebenslang an der Erkrankung. Daher ist das übergeordnete Ziel jeder Colitis ulcerosa-Therapie nicht nur das Erreichen, sondern insbesondere das langfristige Erhalten einer klinischen Remission, welches eine anhaltende symptomatische Remission einschließt (1, 9, 23, 37-39). Da bei der Beurteilung der anhaltenden symptomatischen Remission ausschließlich patientenberichtete Subskalen des Mayo-Scores berücksichtigt werden, ist dieser Endpunkt von besonderer Patientenrelevanz. Auch der G-BA stimmt überein, dass eine dauerhafte symptomatische Remission einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt (3).

#### *Operationalisierung*

Für die eingeschlossenen LUCENT-Studien ist die dauerhafte symptomatische Remission definiert als Anteil der Patienten in symptomatischer Remission für mindestens 7 von 9 Visiten zwischen Woche 16 und Woche 48 sowie zu Woche 52, die sich bereits nach Ende der Induktionsphase (Woche 12) in symptomatischer Remission befanden. Symptomatische Remission ist dabei definiert als Erreichen der folgenden Werte auf den Subskalen des modifizierten Mayo-Scores: Einen Wert von 0 oder 1 mit einer Verringerung um mindestens 1 Punkt zu Baseline für die Subskala Stuhlfrequenz sowie einen Wert von 0 für die Subskala rektale Blutungen. Im vorliegenden Dossier wird die dauerhafte symptomatische Remission zu Woche 52 dargestellt.

### *Validität*

Wie bereits oben ausgeführt, fehlt bislang eine formale Validierung, jedoch sind die patientenberichteten Subskalen des Mayo-Scores etablierte Werkzeuge zur Bestimmung der klinischen Remission der Colitis ulcerosa, und können daher als valide angesehen werden (9).

### ***Kortikosteroidfreie Remission***

#### *Patientenrelevanz*

Die Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden zählt zu den Standardtherapien von schweren Schüben chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa (1). Als längerfristige Erhaltungstherapie sind Kortikosteroide jedoch nicht geeignet, da eine

Behandlung über einen längeren Zeitraum schwere unerwünschte Nebenwirkungen wie Osteoporose und Katarakt zur Folge haben kann (1). Außerdem besteht aufgrund des allgemeinen immunsuppressiven Charakters das Risiko von schweren opportunistischen Infektionen (50, 51). In einer aktuellen Meta-Analyse konnte für Patienten mit Colitis ulcerosa gezeigt werden, dass die Einnahme systemischer Kortikosteroide, im Gegensatz zu der Therapie mit Biologika, das Risiko an COVID-19 zu erkranken, erhöht (52). Dies konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden (15). Darüber hinaus kann die längerfristige Einnahme systemischer Kortikosteroide mit erheblichen negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten assoziiert sein (53). Folglich besteht in Leitlinien sowie in der wissenschaftlichen Literatur ein starker Konsens, dass Kortikosteroid-Freiheit ein wichtiges und patientenrelevantes Therapieziel darstellt (1, 9, 16, 23, 37-39).

### *Operationalisierung*

In den eingeschlossenen LUCENT-Studien wird kortikosteroidfreie Remission (ohne chirurgischen Eingriff) definiert als klinische Remission zu Woche 52, symptomatische Remission zu Woche 40, sowie Kortikosteroidfreiheit über mindestens 12 Wochen vor Woche 52. Klinische und symptomatische Remission wurden in den LUCENT-Studien, wie oben beschrieben, durch den modifizierten Mayo-Score (klinische Remission) bzw. durch die patientenberichteten Subskalen des Mayo-Scores (symptomatische Remission) operationalisiert. Ein Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie wurde im Einklang mit den Empfehlungen der EMA vorgenommen (9). Im vorliegenden Dossier wird der Anteil der Patienten mit kortikosteroidfreier Remission zu Woche 52 dargestellt.

### *Validität*

Wie bereits für die Endpunkte klinische Remission und dauerhafte symptomatische Remission ausgeführt, zeigen die verwendeten Subskalen des (modifizierten) Mayo-Scores eine Korrelation mit validierten Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (47) und gelten als etablierte Werkzeuge zur Bestimmung der klinischen Remission der Colitis ulcerosa. Die kortikosteroidfreie Remission wurde als Endpunkt in mehreren pivotalen Studien in der Indikation Colitis ulcerosa analysiert (30-33, 35, 36) und wie oben erwähnt in Leitlinien empfohlen (1, 9, 16, 23, 37-39).

### ***Histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR)***

#### *Patientenrelevanz*

Die Pathophysiologie von Colitis ulcerosa ist geprägt durch eine chronische Entzündung der intestinalen Mukosa (54). Folglich stellt das Abklingen der Entzündung – und somit die Heilung der Mukosa – ein zentrales Ziel jeder Colitis ulcerosa-Therapie dar (55-58). Eine histologisch-endoskopische Remission (HEMR) der Mukosa ist mit einem günstigeren Krankheitsverlauf für Patienten mit Colitis ulcerosa assoziiert (56, 59, 60). So konnte unter anderem in systematischen Reviews und Meta-Analysen gezeigt werden, dass eine Assoziation zwischen Mukosaheilung und der Vermeidung einer Kolektomie sowie dem Erreichen einer steroidfreien klinischen Remission besteht (61, 62). Auf der anderen Seite ist eine Remission der klinischen Symptomatik nicht immer mit einer Abheilung der Mukosa, also einer

endoskopisch oder histologisch erfassbaren Remission verbunden (1, 63-65). Untersuchungen konnten zeigen, dass histologische Krankheitsaktivität bei Patienten in klinischer und endoskopischer Remission mit einem höheren Risiko für einen Rückfall oder das Auftreten von Krebs assoziiert ist (66, 67). Daher ist die Erfassung sowohl endoskopischer als auch histologischer Parameter von hoher Relevanz für Patienten und wird unter anderem von der EMA sowie in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen (1, 9).

### *Operationalisierung*

In den für das vorliegende Dossier herangezogenen LUCENT-Studien wird die histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR) anhand des anerkannten Geboes-Scores (68) sowie der Endoskopie-Subskala des modifizierten Mayo-Scores (siehe Tabelle 4-6) operationalisiert. Der Geboes-Score umfasst sechs Kategorien: strukturelle Veränderungen des Darms (Kategorie 0), chronische entzündungsbedingte Infiltrate (Kategorie 1), Eosinophileninfiltration der Lamina propria (Kategorie 2a), Neutrophileninfiltration der Lamina propria (Kategorie 2b), Neutrophileninfiltration der epithelialen Zellschicht (Kategorie 3), Beschädigung der Lieberkühn-Krypten (Kategorie 4) sowie Erosionen und/oder Ulzerationen (Kategorie 5). Jede Kategorie ist dabei in Unterkategorien aufgeteilt, die den Schweregrad der beobachteten entzündlichen Veränderungen auf histopathologischer Ebene der jeweiligen Kategorie klassifizieren (68).

In den LUCENT-Studien ist eine histologisch-endoskopische Remission (HEMR) der Mukosa definiert als Vorliegen eines Wertes von 0 für die jeweiligen Kategorien 2b, 3, 4 und 5 des Geboes-Scores (histologische Remission mit Abwesenheit von Neutrophilen in der Mukosa) sowie Werten von 0 oder 1 auf der Endoskopie-Subskala des modifizierten Mayo-Scores (endoskopische Remission). Die Darstellung im Zuge der Nutzenbewertung erfolgt anhand des Anteils der Patienten mit histologisch-endoskopisch mukosaler Remission (HEMR) zu Woche 52.

### *Validität*

Die Erfassung der Reduktion der mukosalen Entzündung mittels histologischer und endoskopischer Parameter erfolgte bereits in einer Vielzahl von pivotalen klinischen Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapien (31-33, 35, 36, 62) und wird darüber hinaus von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (1, 9, 16, 21). Die histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR) und auch deren Operationalisierung mittels des anerkannten Geboes-Scores kann daher als valider Endpunkt betrachtet werden.

## ***Bowel Urgency***

### *Patientenrelevanz*

Die mit einer Colitis ulcerosa einhergehende Entzündung der Darmmukosa äußert sich in primären Symptomen wie rektale Blutungen, erhöhte Stuhlfrequenz, abdominelle Schmerzen, Diarrhö und Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) (1, 37). Bowel Urgency nimmt dabei eine besondere Rolle ein, da dieses Symptom sowohl von Ärzten als auch Patienten als besonders belastend angesehen wird (69). Bowel Urgency wird bislang häufig nicht ausreichend von Stuhlfrequenz oder Diarrhö differenziert, stellt aber eine distinkte

Symptomatik dar. Während Stuhlfrequenz allein die Anzahl an Stühlen abbildet und Diarrhö die Beschaffenheit der Ausscheidung spezifiziert, bezieht sich Bowel Urgency als Symptomatik auf ein unwillkürliches und unvermitteltes Bedürfnis einer Darmentleerung mit geringer Aufschubzeit und kann in Stuhlinkontinenz resultieren (70, 71). Mehr als die Hälfte aller Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen leidet unter Bowel Urgency (72). Dabei ist Bowel Urgency der primäre Grund für Fehlzeiten in Arbeit oder Schule bzw. das Versäumen von sozialen Aktivitäten und der daraus folgenden Isolierung (73, 74). Auch das Sexualleben der Patienten ist durch dieses Symptom stark beeinträchtigt und führt zu einer Verringerung sexueller Aktivitäten bei Colitis ulcerosa-Patienten (75, 76). Folglich korreliert das Ausbleiben von Bowel Urgency deutlich mit einer verbesserten Lebensqualität (70). Bowel Urgency wird jedoch oft von medizinischem Personal nicht festgestellt (70, 77). Dies könnte in Kommunikationshürden zwischen Patienten und medizinischem Personal begründet sein, da es Patienten oft schwerfällt, über Bowel Urgency und Stuhlinkontinenz zu sprechen (78).

Zusammenfassend ist Bowel Urgency und daraus resultierende Stuhlinkontinenz eines der am meisten belastenden und gleichzeitig unterschätzten Symptome. Die Erfassung als Endpunkt wird zudem von Patienten selbst durchgeführt und ist daher von höchster Patientenrelevanz. Auch der G-BA sieht Bowel Urgency als patientenrelevant an (3).

#### *Operationalisierung*

In den LUCENT-Studien wurde Bowel Urgency durch eine numerische Ratingskala mit Werten von 0-10 durch Patienten selbst erfasst. Dazu gaben die Patienten den höchsten Bowel Urgency-Wert innerhalb der letzten 24 Stunden an und die über einen Zeitraum von 7 Tagen erfassten Daten wurden gemittelt. Auf der numerischen Ratingskala steht der Wert von 0 für die Absenz von Bowel Urgency und 10 für die stärkste vorstellbare Ausprägung der Bowel Urgency. Im vorliegenden Dossier wird der Anteil an Patienten dargestellt, die zu Woche 52 einen Wert von 0 oder 1 auf der Bowel Urgency numerischen Ratingskala erreichten.

#### *Validität*

Die verwendete numerische Ratingskala wurde anhand von FDA-Richtlinien für patientenberichtete Endpunkte konzipiert und von Patienten auf Relevanz, Inhalt sowie Verständlichkeit überprüft und validiert (79). Im Zuge einer psychometrischen Validierung konnte gezeigt werden, dass ein Wert der Urgency Ratingskala von höchstens 1 eine Remission der Bowel Urgency darstellt, die eng mit klinischer, endoskopischer und histologischer Remission assoziiert ist (80). Zudem konnte dargelegt werden, dass das Ausbleiben von Bowel Urgency mit einer signifikanten Verbesserung im validierten IBDQ sowie verbesserten Werten der klinischen Entzündungsmarker C-reaktives Protein sowie fäkales Calprotectin korreliert (70). Auch die FDA empfiehlt in ihren Richtlinien die Erfassung der Bowel Urgency als patientenberichteten Endpunkt, um das Ansprechen auf die Studienmedikationen zu bewerten (16). Die Verwendung einer 11-Punkte numerischen Ratingskala zur Ermittlung der Bowel Urgency wurde überdies vom G-BA im Zuge der Beratung als geeignet angesehen (3).

## ***Abdominelle Schmerzen***

### *Patientenrelevanz*

Abdominelle Schmerzen sind eines der zentralen Symptome, die in Zusammenhang mit der Entzündung der Darmmukosa bei der Colitis ulcerosa stehen (37). Mehr als 50% der Colitis ulcerosa-Patienten leiden unter schmerzhaften abdominalen Krämpfen (81), die eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität zur Folge haben (82-84). Obwohl abdominelle Schmerzen zusammen mit Stuhlinkontinenz von Patienten als am stärksten belastende Symptome genannt werden, unterschätzen Ärzte und klinisches Personal die Bedeutung, die Schmerzen im Alltag der Patienten einnehmen (69). Folgen von rezidivierenden oder chronischen Schmerzen im Zuge von entzündlichen Darmerkrankungen können erhöhte Fehlzeiten bei der Arbeit (83), aber auch wiederholte oder dauerhafte Einnahme von Opioiden und eine damit verbundene erhöhte Sterblichkeitsrate sein (85). Zusammengenommen stellen abdominelle Schmerzen einen Endpunkt mit erheblicher Relevanz für Patienten mit Colitis ulcerosa dar und werden über numerische Ratingskalen durch Patienten selbst berichtet. Der G-BA erkennt die Patientenrelevanz von abdominalen Schmerzen ebenfalls an (3).

### *Operationalisierung*

In den LUCENT-Studien wurden abdominelle Schmerzen durch eine numerische Ratingskala mit Werten von 0-10 durch Patienten selbst erfasst. Hierfür wurde von den Patienten der höchste Wert ihrer abdominalen Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden festgehalten und die über einen Zeitraum von 7 Tagen erfassten Daten wurden gemittelt. Auf der Ratingskala für abdominelle Schmerzen steht der Wert von 0 für die Absenz von Schmerzen und 10 für die stärkste vorstellbare Ausprägung von Schmerzen. Im vorliegenden Dossier wird der Anteil an Patienten dargestellt, die zu Woche 52 eine mindestens 30%ige Verbesserung gegenüber Baseline erreichten.

### *Validität*

Numerische Rating Skalen sind ein weit verbreitetes und validiertes Werkzeug zur Erfassung von patientenberichteten Schmerzen (86, 87). In einer aktuellen Studie wurden abdominelle Schmerzen als wichtiger Endpunkt identifiziert, der mit anderen klinischen Parametern sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert (88). Auch die FDA empfiehlt die Erfassung von abdominalen Schmerzen, verursacht durch Colitis ulcerosa, durch die Patienten selbst (16). Ebenso wurde die Relevanz des Endpunktes in Leitlinien betont (38). Die Verwendung einer 11-Punkte numerischen Ratingskala zur Ermittlung der abdominalen Schmerzen wird vom G-BA als geeignet angesehen (3).

## ***Fatigue***

### *Patientenrelevanz*

Ähnlich wie Bowel Urgency oder abdominelle Schmerzen ist auch Fatigue ein häufig auftretendes Symptom bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (89), das durch medizinisches Fachpersonal oft nicht ausreichend gewürdigt wird (90). Unter Fatigue werden eine Reihe von systemischen Symptomen zusammengefasst, wie das Gefühl von Müdigkeit, verringerte Energie, verringerte Muskelkraft sowie kognitive Einschränkungen

(91). Fatigue hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten (92, 93) und wurde beispielsweise als wichtigster Faktor für krankheitsbedingte Fehlzeiten identifiziert (83). Die Ausprägung, die Fatigue im Verlauf der Therapie einnimmt, wird durch Patienten selbst eingeschätzt und unterstützt somit die Patientenrelevanz des Endpunktes. Die Patientenrelevanz von Fatigue wird weiterhin von Leitlinien chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen bestätigt (38, 94). Auch der G-BA erkennt die Patientenrelevanz von Fatigue an (3).

#### *Operationalisierung*

In den eingeschlossenen LUCENT-Studien wurde Fatigue durch eine numerische Ratingskala mit Werten von 0-10 durch Patienten selbst erfasst. Dabei wurde von den Patienten der höchste Wert für Fatigue innerhalb der letzten 24 Stunden festgehalten und die über einen Zeitraum von 7 Tagen erfassten Daten wurden gemittelt. Auf der Fatigue-Ratingskala steht der Wert von 0 für „keine Fatigue“ und 10 „für die stärkste vorstellbare Ausprägung von Fatigue“. Im vorliegenden Dossier wird die durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 52 dargestellt.

#### *Validität*

Die Verwendung einer numerischen Ratingskala als patientenberichtete Klassifizierung von Fatigue wurde bereits für andere autoinflammatorische Erkrankungen validiert (95, 96). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Fatigue mit geringeren Werten für gesundheitsbezogene Lebensqualität assoziiert ist, welche mittels validierter Fragebögen wie dem IBDQ oder dem generischen SF-36 erfasst wurde (92, 93). Die Verwendung einer 11-Punkte numerischen Ratingskala zur Ermittlung der Fatigue wird vom G-BA als geeignet angesehen (3).

#### ***Gesundheitszustand anhand des WPAI:UC – Aktivitätsbeeinträchtigung***

##### *Patientenrelevanz*

Die primären Symptome der Colitis ulcerosa wie rektale Blutungen, abdominelle Schmerzen, Bowel Urgency oder erhöhte Stuhlfrequenz werden wie oben beschrieben durch Instrumente wie den (modifizierten) Mayo-Score oder numerische Ratingskalen erfasst. Der Einfluss, den diese Symptome auf das tägliche Leben der Patienten haben, wird dadurch allerdings vernachlässigt (97). Diese Lücke kann durch validierte Fragebögen wie den „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire“ (WPAI) geschlossen werden, der an die jeweilige Indikation angepasst werden kann (98). Der Fokus des WPAI liegt auf Beeinträchtigungen des Arbeitslebens, wie Absenz vom Arbeitsplatz (Absentismus) oder verringerte Leistungsfähigkeit während der Arbeit (Präsentismus). Des Weiteren werden Beeinträchtigungen von Alltagsaktivitäten, die nicht mit dem Beruf zusammenhängen, wie Hausarbeit, Einkaufen, sportliche Aktivitäten, oder Versorgung von Kindern, berücksichtigt (98). In der Beratung zu Mirikizumab hat der G-BA festgestellt, dass nur die Beeinträchtigung der Alltagsaktivität, erfasst durch Frage 6 des WPAI:UC (Colitis ulcerosa), als patientenrelevant erachtet wird. Durch die patientenberichtete Erfassung wird die Relevanz für Patienten unterstrichen.

### *Operationalisierung*

Im Zuge der Nutzenbewertung wird, unter Berücksichtigung der Empfehlung des G-BA, nur der patientenrelevante Teil des WPAI:UC dargestellt, der mittels Frage 6 erfasst wird und alltagsbedingte Beeinträchtigungen ohne Bezug auf den Beruf abbildet. Beeinträchtigungen werden dabei auf einer Skala von 0 (Die Colitis ulcerosa hatte keine Auswirkungen auf meine Alltagsaktivitäten) bis 10 (Ich konnte aufgrund der Colitis ulcerosa meinen Alltagsaktivitäten überhaupt nicht nachgehen) durch Patienten selbst für die vergangenen 7 Tage erfasst. Im Zuge der vorliegenden Nutzenbewertung wird die durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 52 dargestellt.

### *Validität*

Der WPAI wurde in seiner Grundform hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Validität untersucht (98). In einem aktuelleren systematischen Review konnte die Reproduzierbarkeit bestätigt und zudem gezeigt werden, dass die Skalen des auf Colitis ulcerosa spezialisierten WPAI (WPAI:UC), mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der klinischen Symptomatik der Patienten mit Colitis ulcerosa korrelierten (97).

## ***Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS***

### *Patientenrelevanz*

Der EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen (EQ-5D) ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument, das von der EuroQol-Forschungsgruppe zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes entwickelt wurde und den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten in fünf Dimensionen abbildet: Mobilität, Selbstfürsorge, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen und Unwohlsein, sowie Ängste und Depression. Außerdem wird der globale Gesundheitszustand mittels einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-100 durch Patienten selbst bewertet (99, 100). Später wurde der EQ-5D, der in seiner Grundform nur drei Level für jede Dimension abbildete (EQ-5D-3L), um jeweils zwei weitere Level erweitert (EQ-5D-5L) und ist eines der am meisten verwendeten Werkzeuge zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität im Kontext klinischer Forschung (101). In seiner Beratung hat der G-BA festgestellt, dass die VAS des EQ-5D zur Bewertung des globalen Gesundheitszustandes berücksichtigt werden kann (3).

### *Operationalisierung*

Im Einklang mit der Empfehlung des G-BA wird im vorliegenden Dossier nur die EQ-5D VAS abgebildet. Mittels der EQ-5D VAS schätzen Patienten ihren globalen Gesundheitszustand auf einer Skala im Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) ein (100). Im Zuge der Nutzenbewertung wird die durchschnittliche Veränderung der VAS gegenüber Baseline zu Woche 52 dargestellt.

### *Validität*

Der EQ-5D gilt als Standardinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes in vielen Indikationen und kann daher als valide betrachtet werden (101).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des IBDQ***

#### *Patientenrelevanz*

Patienten mit Colitis ulcerosa leiden unter erheblichen Einschränkungen ihrer Lebensqualität (26, 83, 102). Neben generischen Fragebögen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbilden, wie dem EQ-5D oder SF-36, kann eine indikationsspezifische Erfassung relevante Lücken schließen und somit von erheblichem Mehrwert sein. Der IBDQ ist ein etablierter Fragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erfasst (103-105) und dessen Anwendung u. a. von der EMA empfohlen wird (9, 21). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mittels des IBDQ von Patienten selbst eingeschätzt und dessen Patientenrelevanz wurde durch den G-BA bestätigt (3).

#### *Operationalisierung*

Der IBDQ umfasst 32 Fragen, welche in vier Kategorien subsumiert sind: Darmsymptome (10 Elemente), systemische Symptome (5 Elemente), emotionale Funktion (12 Elemente) und Sozialfunktion (5 Elemente). Jede Frage kann auf einer Skala von 1 (schlechteste Situation) bis 7 (beste Situation) bewertet werden und somit Summen der Unterkategorien von 10-70 (Darmsymptome), 5-35 (systemische Symptome/Sozialfunktion) sowie 12-84 (emotionale Funktion) erreichen. Die Gesamtpunktzahl reicht folglich von 32-224 Punkten (103). Im Zuge der Nutzenbewertung wird auf die Darstellung der Unterkategorien verzichtet und nur die Gesamtpunktzahl abgebildet. Dabei wird der Anteil an Patienten dargestellt, die zu Woche 52 einen IBDQ-Score von mindestens 170 Punkten und somit eine Remission erreichten (106).

#### *Validität*

Der IBDQ ist das am häufigsten herangezogene Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa (107). Der Fragebogen wurde als reproduzierbar und valide eingestuft (108) und wird von der EMA empfohlen (9).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36***

#### *Patientenrelevanz*

Der SF-36 ist das in klinischen Studien weltweit am häufigsten eingesetzte generische Instrument zur Erfassung der patientenbeurteilten gesundheitspezifischen Lebensqualität (109). Mit seinen 36 Fragen bildet der SF-36 sowohl mentale als auch physische Komponenten allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität ab (110-113). Wie bereits ausgeführt, ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung wie Colitis ulcerosa mit erheblichem Leidensdruck für Patienten verbunden (26, 83, 102), der über generische Fragebögen wie dem SF-36 subjektiv spezifiziert werden kann. Auch der G-BA empfahl in seiner Beratung die Erfassung der allgemeinen gesundheitspezifischen Lebensqualität mittels eines generischen Fragebogens und bevorzugt dabei den SF-36 (3).

### *Operationalisierung*

Der 1998 entwickelte Fragebogen SF-36 Version 2 kann in zwei Hauptkomponenten (Summenscores) unterteilt werden, den Physical Health Component Summary Score (PCS) und den Mental Health Component Summary Score (MCS). Beide Summenscores sind aus jeweils vier Domänen zusammengesetzt. Während körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeiner Gesundheitszustand die physische Komponente subsumieren, bilden Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden die mentale Komponente ab (114). Dabei wird die Lebensqualität auf den einzelnen Domänenskalen in Werten von 0 (geringste Lebensqualität) bis 100 (höchste Lebensqualität) erfasst und die Erfassungsperiode schließt die vergangenen 4 Wochen ein. In den eingeschlossenen LUCENT-Studien wurden sowohl Domänenscores wie auch Komponentenscores mittels der lizenzierten „Quality Metric Health Outcomes™“ Software ermittelt. Im Zuge der Nutzenbewertung werden jeweils die Summenscores der Hauptkomponenten PCS und MCS als Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 52 dargestellt.

### *Validität*

Der in 191 Sprachen verfügbare Fragebogen SF-36 ist eines der meist verwendeten generischen Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und für den Einsatz in etlichen Ländern und Indikationen validiert (114-116). Unter anderem wurde der SF-36 für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Colitis ulcerosa validiert (19, 109) und zeigte robuste Assoziationen mit klinischen Parametern sowie Krankheitsaktivität (117). Daher wird der SF-36 für die Erfassung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa empfohlen (21).

## **Sicherheit**

### *Patientenrelevanz/Validität*

Die Validierung der Sicherheit eines Arzneimittels ist fester Bestandteil jeder klinischen Prüfung und die Verringerung von Nebenwirkungen laut Verfahrensordnung des G-BA ein wichtiger Aspekt des (Zusatz-)Nutzens eines Arzneimittels (7). Nebenwirkungen werden nach verbindlichen internationalen Standards (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6 Good Clinical Practice [GCP]) erfasst (118). Dabei werden alle vom Patienten spontan berichteten unerwünschten Ereignisse in freier Textform dokumentiert, und in einem einheitlichen, international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary of Regulatory Activities, MedDRA) kodiert. Hierbei ist zu beachten, dass das unerwünschte Ereignis nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen muss (118). Somit beschreiben die Daten des Endpunkts Sicherheit wesentlich die Lebensrealität des Patienten und dienen u. a. zum Nachweis des Nutzens einer Therapie. Die Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als unbedingt patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (8).

### *Operationalisierung*

Die Darstellung der Endpunktdomäne Sicherheit berücksichtigt unerwünschte Ereignisse, die nach Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten sind, unabhängig davon ob sie in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen (118). Im Rahmen der Nutzenbewertung wird dabei auf die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse der folgenden Kategorien eingegangen:

- Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades,
- Unerwünschte Ereignisse leichten Schweregrades,
- Unerwünschte Ereignisse moderaten Schweregrades,
- Unerwünschte Ereignisse schweren Schweregrades,
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,
- Unerwünschte Ereignisse die zum Behandlungsabbruch führten.

Im Einklang mit den Empfehlungen des G-BA erfolgt die Darstellung von unerwünschten Ereignissen außerdem aufgeteilt nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Einzelereignissen (Preferred Terms, PT) gemäß MedDRA im Anhang 4-G.

Darüber hinaus werden die folgenden im Prüfplan sowie SAP präspezifizierten UESI in der Nutzenbewertung dargestellt:

- Hepatische Ereignisse
- Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
  - Unmittelbar (innerhalb von 24 Stunden nach der Administration)
  - Nicht-unmittelbar
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse
  - Davon schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)
- Malignität
- Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten
  - Depression (ohne Suizidalität und Selbstverletzung)
  - Suizidalität

## Statistische Methodik

### *Population*

Im Rahmen der Beratung hat der G-BA eine Aufteilung der zu bewertenden Population in zwei Teilpopulationen vorgenommen (3).

#### **Teilpopulation A:**

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben

#### **Teilpopulation B:**

Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben

Diese Aufteilung wird in den für die Nutzenbewertung herangezogenen LUCENT-Studien durch die Subgruppenanalyse „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ (ja versus nein) abgebildet. Für die patientenrelevanten Endpunkte liefert die Interaktion dieser Subgruppe mit der Behandlungsgruppe kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe hierzu Anhang 4-G), d. h. es liegen keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen vor. Basierend darauf und anhand der grundsätzlich für beide Teilpopulationen identischen ZVT, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie LUCENT 2, welche die Ergebnisse über die Induktions- und Erhaltungsphase abbilden, zur Beantwortung der Fragestellung im Rahmen der Nutzenbewertung als adäquat angesehen.

Die dargestellten Ergebnisse basieren für Endpunkte zur Wirksamkeit auf der modifizierten Intention to Treat (mITT)-Population. Die mITT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die von dem electronic Clinical Outcomes Assessment (eCOA)-Transkriptionsfehler in Polen und der Türkei betroffen waren (siehe hierzu Anhang 4-E).

Die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit basieren auf der Safety-Population, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben. Die Safety-Population inkludiert auch Patienten, die von dem eCOA-Transkriptionsfehler in Polen und der Türkei betroffen waren.

Die Verwendung der mITT- und der Safety-Population ist für Endpunkte zur Wirksamkeit bzw. Sicherheit im SAP präspezifiziert.

### *Analysen*

Binäre Endpunkte werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test adjustiert nach den Stratifizierungsvariablen Biologika-Versager (ja; nein), Behandlung mit Kortikosteroiden zu

Baseline der Induktionsphase (ja; nein), Region (Nordamerika; Europa; Weitere) und klinische Remission in der Induktionsphase (ja; nein) analysiert. Als zugehörige Effektmaße werden Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) mit zugehörigem Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Der berichtete p-Wert entstammt dem CMH-Test zum Vergleich der Behandlungsgruppen.

Kontinuierliche Endpunkte mit Auswertung nur zu einem post-Baseline Zeitpunkt werden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) und den Kovariablen Behandlungsgruppe, Biologika-Versager (ja; nein), Behandlung mit Kortikosteroiden (ja; nein), klinische Remission in der Induktionsphase (ja; nein), Region (Nordamerika; Europa; Weitere) und Baselinewert analysiert. Als zugehöriges Effektmaß wird die MWD zwischen den Behandlungsgruppen mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Für Endpunkte zur Sicherheit wird ein unadjustiertes OR als Schätzer mit einem p-Wert basierend auf einem exakten Test nach Fisher dargestellt.

Die Verwendung von CMH-Test, ANCOVA und exaktem Fisher-Test sind im SAP präspezifiziert.

#### ***Imputationsmethoden und Umgang mit fehlenden Werten***

Fehlende Werte bei Analysen kategorialer Endpunkte werden mit der Verwendung einer Nonresponder Imputation (NRI) adressiert. Hierbei werden Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder angesehen.

Fehlende Werte für Endpunkte, die mittels einer ANCOVA analysiert werden, werden mit der Verwendung der modified Baseline Observation Carried Forward (mBOCF)-Methode adressiert. Hierbei wird für Patienten, die fehlende Werte aufgrund des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses haben, der Wert zu Baseline für alle fehlenden Visiten fortgeschrieben. Bei fehlenden Werten aufgrund eines anderen Grundes wird der Wert der zuletzt verfügbaren Visite für alle folgenden Visiten fortgeschrieben. Patienten, die aufgrund im Studienprotokoll präspezifizierter Bedingungen eine Reinduktion mit Mirikizumab erhalten haben, erhalten für die anschließenden Visiten einen fehlenden Wert, der durch den letzten Wert der letzten Visite vor Erhalt der Reinduktion ersetzt wird. Für Patienten, die vor einem Studienabbruch vereinzelt fehlende Werte aufweisen, wird der Wert der letzten Visite vor den sporadisch fehlenden Visiten fortgeschrieben. Randomisierte Patienten ohne mindestens eine Beobachtung nach Studienbeginn werden nicht in die Auswertung einbezogen, mit Ausnahme von Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrechen.

#### ***Analysezeitpunkte***

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zum Zeitpunkt Woche 52 dargestellt. Damit entspricht der dargestellte Analysezeitpunkt der in den Studienunterlagen präspezifizierten primären Datenbanksperre (primary database lock).

### 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 Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> 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 verwendet<sup>7</sup> 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<sup>8,6</sup> 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.

---

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 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.*

Es werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

#### 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.*

Wie in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben, ist im vorliegenden Dossier eine Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der ZVT auf Basis direkt vergleichender Studien oder adjustierter indirekter Vergleiche nicht möglich. Als bestverfügbare Evidenz zur Erörterung des medizinischen Zusatznutzens von Mirikizumab werden daher in diesem Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden placebokontrollierten Phase III-Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 dargestellt. Da aufgrund des Vergleichs gegen Placebo eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT nicht möglich ist, wird auf eine ausführliche Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet. Um die Vergleichbarkeit der Resultate für Biologika-erfahrene und Biologika-naive Patienten zu evaluieren, werden die Ergebnisse der Analysen für die Subgruppe „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ (ja versus nein) dargestellt. Die Interaktionsterme dieser Subgruppe können in Anhang 4-G eingesehen werden.

#### **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 darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> 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 ist<sup>13</sup>.

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<sup>14, 15, 16</sup>

---

<sup>9</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> 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.

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

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

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Auf die Durchführung von indirekten Vergleichen wurde verzichtet (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.1.5).

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
AMAC (NCT02589665)	ja	ja	abgeschlossen	Screeningphase: ≤28 Tage Induktionsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase: 92 Wochen Nachsorgephase: 16 Wochen	<u>Induktionsphase:</u> <u>Mirikizumab:</u> 50 mg, 200 mg oder 600 mg als i.v. Infusion in Woche 0, 4 und 8 <u>Placebo:</u> I.v. Infusion in Woche 0, 4 und 8 <u>Erhaltungsphase (für Mirikizumab/Placebo Ansprecher):</u> <u>Mirikizumab:</u> 200 mg s.c. alle 4 Wochen oder alle 12 Wochen <u>Placebo:</u> S.c. alle 4 Wochen <u>Erweiterungsphase (für Mirikizumab/ Placebo Nicht-Ansprecher, Induktion):</u> <u>Mirikizumab:</u> 1.000 mg als i.v. Infusion in Erweiterungswoche 0, 4 und 8 <u>Erweiterungsphase (für Mirikizumab/ Placebo Nicht-Ansprecher, Erhaltung):</u> <u>Mirikizumab:</u> 200 mg s.c. alle 4 Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LUCENT-ACT (NCT04469062)	nein	ja	abgebrochen	Screeningphase: ≤28 Tage Induktionsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase: 40 Wochen Nachsorgephase: 12 Wochen	<u>Mirikizumab:</u> 300 mg als i.v. Infusion in Woche 0, 4 und 8 (Induktionsphase); 200 mg s.c. alle 4 Wochen (Erhaltungsphase) <u>Vedolizumab:</u> 300 mg als i.v. Infusion in Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen <u>Placebo:</u> I.v. Infusion in Woche 0, 2, 4, 6 und 8 sowie s.c. alle 4 Wochen und als i.v. Infusion alle 8 Wochen <u>Placebo-Nicht-Ansprecher:</u> <u>Mirikizumab:</u> 300 mg als i.v. Infusion in Woche 14, 18 und 22, danach 200 mg s.c. alle 4 Wochen
LUCENT 1 (NCT03518086)	ja	ja	laufend	Screeningphase: ≤28 Tage Behandlungsphase (Induktion): 12 Wochen Nachsorgephase: 16 Wochen Datenschnitt: 11. Juni 2021	<u>Mirikizumab:</u> 300 mg als i.v. Infusion in Woche 0, 4 und 8 <u>Placebo:</u> I.v. Infusion in Woche 0, 4 und 8
LUCENT 2 (NCT03524092)	ja	ja	laufend	Behandlungsphase (Erhaltung): 40 Wochen Nachsorgephase: ≤16 Wochen Datenschnitt: 06. Dezember 2021	<u>Mirikizumab-Ansprecher in LUCENT 1:</u> <u>Mirikizumab:</u> 200 mg s.c. alle 4 Wochen für 40 Wochen <u>Placebo:</u> S.c. Gabe alle 4 Wochen für 40 Wochen <u>Placebo-Ansprecher in LUCENT 1:</u> Placebo s.c. alle 4 Wochen für 40 Wochen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<u>Mirikizumab/Placebo-Nicht-Ansprecher in LUCENT 1:</u> <u>Mirikizumab:</u> 300 mg als i.v. Infusion alle 4 Wochen (Wochen 0, 4, 8 der erweiterten Induktion) für 12 Wochen. Bei Ansprechen, Mirikizumab 200 mg s.c. alle 4 Wochen, bei Nicht-Ansprechen Beendigung der Therapie
i.v.: Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan					

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

Bei den in Tabelle 4-7 gelisteten Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 handelt es sich nicht um RCT gegenüber der vom G-BA benannten ZVT. Die Ergebnisse der beiden zulassungsbegründenden Studien werden jedoch als bestverfügbare Evidenz zur Erörterung des medizinischen Zusatznutzens von Mirikizumab in diesem Dossier dargestellt. Daher werden die Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 nicht aus dem Studienpool ausgeschlossen. Der Stand der Tabelle 4-7 ist der 24. April 2023.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AMAC (NCT02589665)	A2 Andere Intervention
LUCENT-ACT (NCT04469062)	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 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.*

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 24. April 2023 (siehe Anhang 4-A) und ergab insgesamt 227 Treffer. Nach Ausschluss von 102 Duplikaten wurden die verbliebenen 125 Treffer entsprechend den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel- und Abstract bewertet. Keine Studie erfüllte die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Abbildung 4-1).

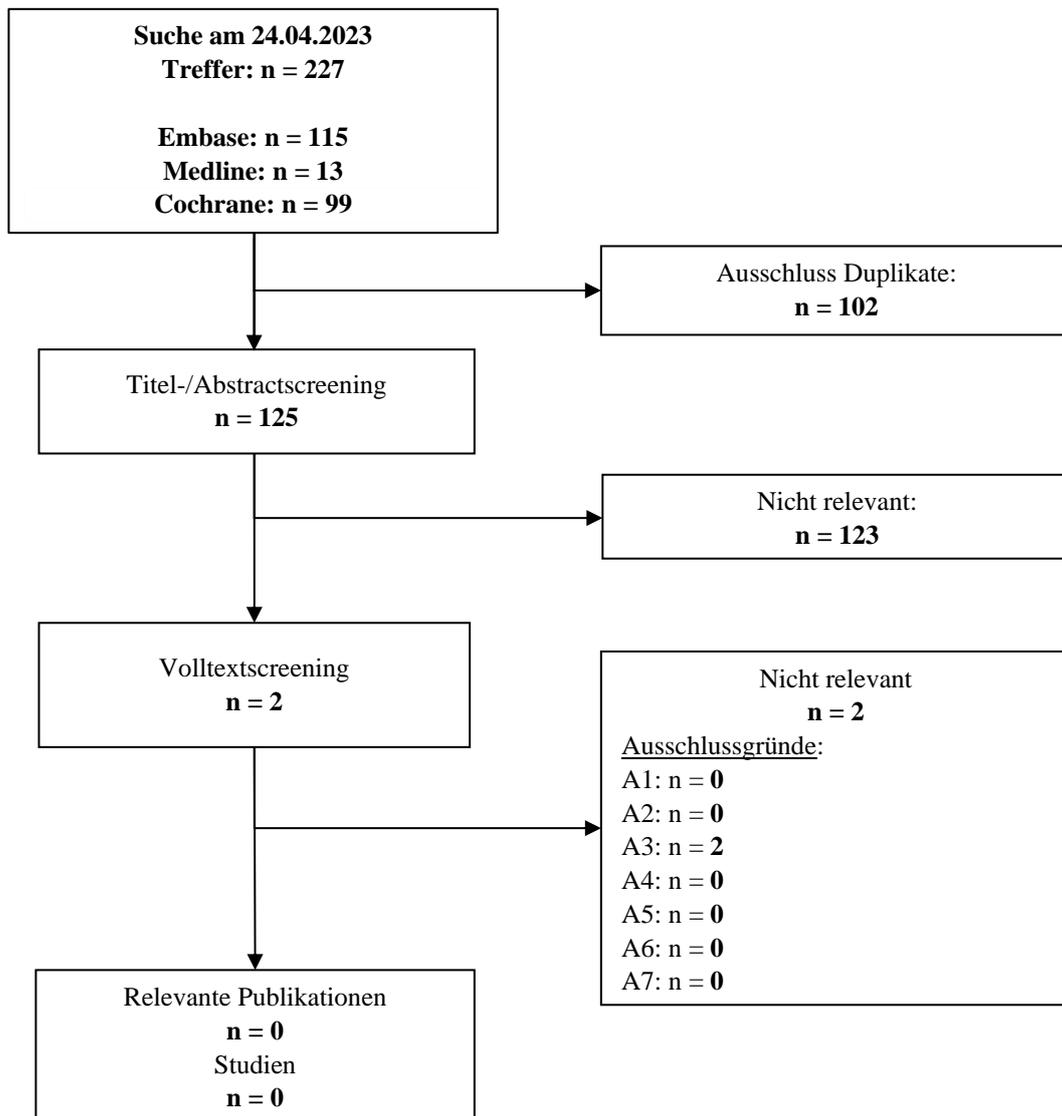


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 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 (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 <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine RCT 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 4-9 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.

Der Stand der Information ist der 24. 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 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	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)
Die Suche lieferte keine zusätzlichen relevanten Informationen.				
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 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information ist der 24. 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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
LUCENT 1	ja	ja	nein	ja (6)	(119-123)	(124, 125)
LUCENT 2	ja	ja	nein	ja (6)	(126-128)	(124, 125)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Im Rahmen der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Mirikizumab im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa wurden formal keine Studien identifiziert, die allen vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Die konsekutiven placebokontrollierten, zulassungsbegründenden Phase III-Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 erfüllen aufgrund des Studiendesigns, welches eine getrennte Darstellung der Induktions- und Erhaltungsphase beinhaltet, trotzdem das Kriterium einer kontrollierten durchgängigen Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Studien werden daher im vorliegenden Dossier zur Erörterung der Fragestellung eines Zusatznutzens von Mirikizumab herangezogen.

Da keine kontrollierten Studien identifiziert wurden, die Mirikizumab direkt mit einem Wirkstoff der ZVT vergleichen, kann in der vorliegenden Nutzenbewertung kein direkter Vergleich durchgeführt werden.

Aus methodischen Gründen eignen sich die Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 nicht für einen indirekten Vergleich, dies wird im Folgenden erläutert.

LUCENT 1 und LUCENT 2 sind konsekutive multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Parallelarmstudien (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Ziel der Studien ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Dabei erfolgt die Behandlung mit Mirikizumab in der Induktionsphase (LUCENT 1) als intravenöse Infusion (300 mg) und in der anschließenden Erhaltungsphase (LUCENT 2) als subkutane Gabe (200 mg). Gemäß der Beratung des G-BA sowie im Einklang mit den Empfehlungen der EMA für Studien über chronische Erkrankungen, beträgt die Studiendauer inklusive Induktionsphase insgesamt 52 Wochen (Induktionsphase LUCENT 1: 12 Wochen; Erhaltungsphase

LUCENT 2: 40 Wochen) (3, 9). Für die primäre Auswertungspopulation der Erhaltungsphase waren laut Studienprotokoll diejenigen Patienten vorgesehen, die in der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen auf Mirikizumab (300 mg intravenös) gezeigt hatten und zu Beginn von LUCENT 2 im Verhältnis 2:1 (Mirikizumab:Placebo) re-randomisiert wurden.

Das Studiendesign lässt somit grundsätzlich Placebo als möglichen Brückenkomparator zu. Da jedoch Patienten des Placebo-Arms der Erhaltungsphase in LUCENT 2 während der Induktionsphase (in LUCENT 1) Mirikizumab erhielten, ist ein Vergleich mit einem reinen Placebo-Arm einer Vergleichsstudie in Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulation als kritisch zu erachten.

In diesem Dossier wird daher auf einen adjustierten indirekten Vergleich verzichtet und stattdessen werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien LUCENT 1/LUCENT 2 als bestverfügbare Evidenz dargestellt. Auf die Durchführung weiterführender Analysen für die Nutzenbewertung wurde ebenfalls verzichtet.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LUCENT 1 LUCENT 2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch  Zwei aufeinander aufbauende Teilstudien (Induktionsstudie LUCENT 1, Erhaltungsstudie LUCENT 2) mit erneuter Randomisierung (2:1) von Mirikizumab-Ansprechern der Induktionsstudie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.  Alter: 18-80 Jahre  Modifizierter Mayo-Score = 4-9 mit Endoskopie-Subskala $\geq 2$	<u>Induktionsstudie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mirikizumab 300 mg, Q4W intravenös (N=868)</li> <li>• Placebo (N=294)</li> </ul> <u>Erhaltungsstudie:</u> Re-randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mirikizumab 200 mg, Q4W subkutan (N=365)</li> <li>• Placebo (N=179)</li> </ul>	Gesamtdauer der kontrollierten Behandlungsphase: 52 Wochen  (Induktionsphase LUCENT 1: 12 Wochen; Erhaltungsphase LUCENT 2: 40 Wochen)  Datenschnitt (LUCENT 1): 11. Juni 2021  Datenschnitt (LUCENT 2): 06. Dezember 2021	Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, China, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Irland, Israel, Italien, Japan, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Polen, Südkorea, Rumänien, Russische Föderation, Serbien, Slowakei, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika  06/2018-11/2021	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Remission (Stuhlfrequenz, rektale Blutungen, endoskopische Remission)</li> </ul> <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle</li> <li>• Dauerhafte symptomatische Remission</li> <li>• Kortikosteroidfreie Remission</li> <li>• Histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR)</li> <li>• Bowel Urgency</li> <li>• Abdominelle Schmerzen</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Gesundheitszustand (WPAI:UC, EQ-5D VAS)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, SF-36)</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>
EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; Q4W: Alle 4 Wochen; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:UC: Work Productivity and Activity Questionnaire:Ulcerative Colitis						

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

Studie	Mirikizumab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
LUCENT 1	Mirikizumab 300 mg intravenös alle 4 Wochen (verabreicht über einen Zeitraum von ≥30 Minuten)	Placebo intravenös alle 4 Wochen (verabreicht über einen Zeitraum von ≥30 Minuten; nicht von Mirikizumab zu unterscheiden)	Dosisanpassungen waren in der Studie nicht erlaubt
LUCENT 2 <sup>a</sup>	Mirikizumab 200 mg subkutan alle 4 Wochen (2 Injektionen à 100 mg)	Placebo subkutan alle 4 Wochen (2 Injektionen; nicht von Mirikizumab zu unterscheiden)	Dosisanpassungen waren in der Studie nicht erlaubt. Patienten, die das Ansprechen verloren haben, konnten Mirikizumab 300 mg intravenös im Rahmen einer Reinduktion erhalten
a: An dieser Stelle werden nur Interventionen derjenigen Patienten dargestellt, die in der Induktionsstudie LUCENT 1 ein Ansprechen auf Mirikizumab gezeigt hatten (primäre Auswertungspopulation der Erhaltungsphase) RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Aufgrund des Studiendesigns werden für die Studie LUCENT 2 im Folgenden ausschließlich Patientencharakteristika derjenigen Patienten dargestellt, die in der Induktionsstudie LUCENT 1 ein Ansprechen auf Mirikizumab zeigten.

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

Studie	LUCENT 1		LUCENT 2	
Merkmal	Mirikizumab 300 mg intravenös N=868	Placebo intravenös N=294	Mirikizumab 200 mg subkutan N=365	Placebo subkutan N=179
<b>Demografische Charakteristika</b>				
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
Weiblich	338 (38,9%)	129 (43,9%)	151 (41,4%)	75 (41,9%)
Männlich	530 (61,1%)	165 (56,1%)	214 (58,6%)	104 (58,1%)
<b>Alter (Jahre)</b>				
Mittelwert (SD)	42,9 (13,9)	41,3 (13,8)	43,4 (14,2)	41,2 (12,8)
<b>Alterskategorie (Jahre), n (%)</b>				
<65 Jahre	796 (91,7%)	275 (93,5%)	335 (91,8%)	169 (94,4%)
≥65 Jahre	72 (8,3%)	19 (6,5%)	30 (8,2%)	10 (5,6%)
<40 Jahre	393 (45,3%)	148 (50,3%)	158 (43,3%)	93 (52,0%)
≥40 Jahre	475 (54,7%)	146 (49,7%)	207 (56,7%)	86 (48,0%)

Studie	LUCENT 1		LUCENT 2	
Merkmal	Mirikizumab 300 mg intravenös N=868	Placebo intravenös N=294	Mirikizumab 200 mg subkutan N=365	Placebo subkutan N=179
<b>Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit, n (%)<sup>a</sup></b>				
Kaukasisch	614 (71,5%)	219 (74,7%)	261 (71,9%)	125 (70,6%)
Asiatisch	223 (26,0%)	68 (23,2%)	93 (25,6%)	51 (28,8%)
Andere	22 (2,6%)	6 (2,1%)	9 (2,5%)	1 (0,6%)
<b>Geografische Region, n (%)</b>				
Asien	211 (24,3%)	63 (21,4%)	88 (24,1%)	50 (27,9%)
Nordamerika	138 (15,9%)	47 (16,0%)	50 (13,7%)	24 (13,4%)
Zentral- oder Südamerika	18 (2,1%)	5 (1,7%)	8 (2,2%)	2 (1,1%)
Osteuropa	143 (16,5%)	52 (17,7%)	60 (16,4%)	34 (19,0%)
Westeuropa	171 (19,7%)	56 (19,0%)	71 (19,5%)	28 (15,6%)
Restliche Welt	187 (21,5%)	71 (24,1%)	88 (24,1%)	41 (22,9%)
<b>Gewicht (kg)</b>				
Mittelwert (SD)	72,6 (17,3)	70,9 (16,7)	71,8 (17,3)	72,4 (17,2)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Mittelwert (SD)	25,0 (5,4)	24,5 (5,1)	24,9 (5,4)	24,8 (5,2)
<b>Raucherstatus, n (%)</b>				
Nichtraucher	579 (66,7%)	198 (67,3%)	237 (64,9%)	124 (69,3%)
Raucher	43 (5,0%)	17 (5,8%)	20 (5,5%)	12 (6,7%)
Ex-Raucher	246 (28,3%)	79 (26,9%)	108 (29,6%)	43 (24,0%)
<b>Colitis ulcerosa Vorgeschichte und Schweregrad der Erkrankung</b>				
<b>Modifizierter Mayo-Score</b>				
Mittelwert (SD)	6,5 (1,3)	6,5 (1,3)	6,5 (1,3)	6,6 (1,2)
<b>Modifizierter Mayo-Score (Kategorien), n (%)</b>				
Mittelschwer: 4–6	404 (46,5%)	138 (47,1%)	181 (49,6%)	77 (43,0%)
Schwer: 7–9	463 (53,3%)	155 (52,9%)	184 (50,4%)	102 (57,0%)
<b>Dauer der Erkrankung (Jahre)</b>				
Mittelwert (SD)	7,2 (6,7)	6,9 (7,0)	6,9 (7,1)	6,7 (5,6)
<b>Bowel Urgency (Numerische Rating-Skala)</b>				
Mittelwert (SD)	6,1 (2,2)	6,2 (2,2)	6,0 (2,2)	6,2 (1,9)
<b>Abdominelle Schmerzen (Numerische Rating-Skala)</b>				
Mittelwert (SD)	4,9 (2,4)	5,1 (2,5)	4,9 (2,4)	5,3 (2,2)
<b>Fatigue (Numerische Rating-Skala)</b>				
Mittelwert (SD)	5,7 (2,3)	5,8 (2,3)	5,6 (2,3)	5,8 (2,1)

Studie	LUCENT 1		LUCENT 2	
Merkmal	Mirikizumab 300 mg intravenös N=868	Placebo intravenös N=294	Mirikizumab 200 mg subkutan N=365	Placebo subkutan N=179
<b>C-reaktives Protein (mg/L)</b>				
Median (Min, Max)	4,1 (0–150)	4,2 (0–173)	3,8 (0–120)	3,0 (0–150)
<b>Fäkales Calprotectin (mg/kg)</b>				
Median (Min, Max)	1.559,0 (15–31.680)	1.471,5 (15–31.680)	1.482,0 (15–31.680)	1.750,0 (15–31.680)
<b>Ausdehnung der Erkrankung, n (%)</b>				
Linksseitencolitis	544 (62,7%)	188 (64,2%)	234 (64,1%)	119 (66,5%)
Ausgedehnte Colitis	318 (36,6%)	103 (35,2%)	128 (35,1%)	59 (33,0%)
<b>Wert der Endoskopie-Subskala, n (%)</b>				
Schwere Erkrankung: 3	574 (66,1%)	200 (68,3%)	235 (64,4%)	106 (59,2%)
<b>Colitis ulcerosa Vortherapien</b>				
<b>Vorbehandlungsstatus bezüglich Biologika oder Tofacitinib, n (%)</b>				
Keine Vorbehandlung mit Biologika oder Tofacitinib	492 (56,7%)	171 (58,2%)	229 (62,7%)	114 (63,7%)
Therapieversagen von mindestens einem Biologikum oder Tofacitinib	361 (41,6%)	118 (40,1%)	128 (35,1%)	64 (35,8%)
Therapieversagen von mehr als einem Biologikum oder Tofacitinib	181 (20,8%)	53 (18,1%)	51 (14,0%)	29 (16,2%)
Therapieversagen von TNF- $\alpha$ - Antagonisten	325 (37,4%)	97 (33,0%)	112 (30,7%)	58 (32,4%)
Therapieversagen von Vedolizumab	159 (18,3%)	59 (20,1%)	47 (12,9%)	23 (12,8%)
Therapieversagen von Tofacitinib	34 (3,9%)	6 (2,0%)	8 (2,2%)	8 (4,5%)
<b>Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren (Baseline in LUCENT 1), n (%)</b>				
Orale Aminosalicylate	646 (74,4%)	217 (73,8%)	278 (76,2%)	134 (74,9%)
Systemische Kortikosteroide	351 (40,4%)	113 (38,4%)	135 (37,0%)	68 (38,0%)
Immunmodulatoren	211 (24,3%)	69 (23,5%)	78 (21,4%)	39 (21,8%)

Studie	LUCENT 1		LUCENT 2	
Merkmal	Mirikizumab 300 mg intravenös N=868	Placebo intravenös N=294	Mirikizumab 200 mg subkutan N=365	Placebo subkutan N=179
Kortikosteroide ohne Immunmodulatoren	271 (31,2%)	89 (30,3%)	108 (29,6%)	54 (30,2%)
Immunmodulatoren ohne Kortikosteroide	131 (15,1%)	45 (15,3%)	51 (14,0%)	25 (14,0%)
Kortikosteroide und Immunmodulatoren	80 (9,2%)	24 (8,2%)	27 (7,4%)	14 (7,8%)
Prednison (oder Äquivalent)	313 (36,1%)	97 (33,0%)	125 (34,2%)	59 (33,0%)
Budesonid MMX	33 (3,8%)	13 (4,4%)	10 (2,7%)	9 (5,0%)
Beclomethason- dipropionat	7 (0,8%)	3 (1,0%)	2 (0,5%)	0
Thiopurin	204 (23,5%)	67 (22,8%)	77 (21,1%)	38 (21,2%)
Methotrexat	7 (0,8%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)

a: Für einige Patienten lagen hierzu keine Daten vor  
 BMI: Body Mass Index; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; TNF: Tumornekrosefaktor

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

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

### Studiendesign

Bei den LUCENT-Studien handelt es sich um konsekutive multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Parallelarmstudien. Ziel der Studien ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Dabei erfolgt die Behandlung mit Mirikizumab in der Induktionsphase (LUCENT 1) als intravenöse Infusion und in der anschließenden Erhaltungsphase (LUCENT 2) als subkutane Gabe. Mirikizumab (300 mg

intravenös zur Induktion, 200 mg subkutan zur Erhaltung) und Placebo wurden alle 4 Wochen verabreicht. Für die primäre Auswertungspopulation der Erhaltungsphase waren laut Studienprotokoll diejenigen Patienten vorgesehen, die in der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen auf Mirikizumab (300 mg intravenös) gezeigt hatten. Ein Ansprechen war hierbei wie folgt definiert: Verringerung des modifizierten Mayo-Scores um  $\geq 2$  Punkte und  $\geq 30\%$ ige Verringerung gegenüber Baseline, sowie eine Verringerung von  $\geq 1$  Punkt auf der Subskala rektale Blutungen gegenüber Baseline oder ein Wert von 0 oder 1 auf der Subskala rektale Blutungen. Die Mirikizumab-Ansprecher wurden zu Beginn der Erhaltungsphase auf Mirikizumab 200 mg subkutan oder Placebo re-randomisiert. Die LUCENT-Studien wurden im Zeitraum von Juni 2018 bis November 2021 in 368 Zentren in 33 Ländern in Europa, Nordamerika, Zentral-/Südamerika, Asien und Australien durchgeführt. Analysen basieren auf dem LUCENT 2 Datenschnitt vom 06. Dezember 2021.

Da im Zuge der Nutzenbewertung nur Endpunkte zu Woche 52 (Woche 40 der Studie LUCENT 2) relevant sind, wird im Folgenden hauptsächlich auf die Studie LUCENT 2 eingegangen. Basierend auf dem konsekutiven Studiendesign repräsentieren die Daten zu Woche 52 jedoch sowohl die Induktionsphase (LUCENT 1) als auch die Erhaltungsphase (LUCENT 2).

### **Beobachtungsdauer**

Gemäß der Beratung durch den G-BA sowie im Einklang mit den Empfehlungen der EMA für Studien über chronische Erkrankungen (3, 9) beträgt die Studiendauer inklusive Induktionsphase insgesamt 52 Wochen (Induktionsphase LUCENT 1: 12 Wochen; Erhaltungsphase LUCENT 2: 40 Wochen).

### **Primärer und patientenrelevante sekundäre Endpunkte**

Der primäre Endpunkt, der in der Studie LUCENT 2 untersucht werden sollte, war der Anteil an Patienten, die sich zu Woche 52 auf Basis des modifizierten Mayo-Scores in klinischer Remission befanden. Klinische Remission war dabei wie folgt definiert: Werte auf der Stuhlfrequenz Subskala von 0 oder 1 (falls die Verringerung gegenüber Induktionsbaseline  $\geq 1$  Punkt betrug) und auf der rektale Blutungen-Subskala von 0 („symptomatische Remission“, wenn beide Kriterien erfüllt waren) sowie Werte auf der Endoskopie-Subskala von 0 oder 1 (endoskopische Remission).

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse, der Anteil der Patienten in dauerhafter symptomatischer Remission (Stuhlfrequenz-Subskala=0 oder 1 falls die Verringerung gegenüber Induktionsbaseline  $\geq 1$  Punkt beträgt sowie rektale Blutungen-Subskala=0 zu Woche 12 und für mindestens 7 von 9 Visiten zwischen Woche 16 und Woche 48 sowie zu Woche 52), der Anteil der Patienten in kortikosteroidfreier Remission (klinische Remission zu Woche 52, symptomatische Remission zu Woche 40, keine Kortikosteroidbehandlung für mindestens 12 Wochen vor Ende der Studie), histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR) (histologische Remission mit Abwesenheit von Neutrophilen in der Mukosa [anhand der Geboes-Skala] und endoskopische Remission), Remission der Bowel Urgency (numerische Ratingskala=0 oder 1), Reduktion abdomineller

Schmerzen ( $\geq 30\%$ ige Verbesserung gegenüber Baseline), die Veränderung der Werte auf der numerischen Ratingskala für Fatigue im Vergleich zu Baseline sowie der Gesundheitszustand der Patienten ermittelt durch Frage 6 des Fragebogens WPAI:UC (Aktivitätsbeeinträchtigung) und durch die EQ-5D VAS. Die Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand des IBDQ-Fragebogens sowie anhand des SF-36-Fragebogens.

Sicherheitsbezogene Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades sowie unterteilt nach Schweregraden [leicht, moderat, schwer]), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse.

## **Intervention**

### ***Prüfmedikation***

Patienten, die bei der Re-Randomisierung dem Mirikizumab-Behandlungsarm zugeteilt wurden, erhielten 200 mg Mirikizumab alle 4 Wochen subkutan (jeweils zwei Injektionen à 100 mg, maximales Volumen war 1 mL pro Injektion). Patienten, die dem Placebo-Arm zugewiesen wurden, erhielten in der gleichen Weise Placebo. Die Studienmedikation und Placebo waren dabei nicht voneinander zu unterscheiden. Die Gabe der Studienmedikation/des Placebo erfolgte im Prüfzentrum durch verblindetes Personal. Falls die Gabe im Prüfzentrum durch COVID-19-Einschränkungen nicht möglich war, konnten Patienten die Verabreichung an ihrem Wohnort eigenständig durchführen. Eine Beobachtung nach der subkutanen Injektion war im Studienprotokoll nicht vorgegeben.

### ***Begleitmedikation***

Für Immunmodulatoren wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat wurde die verschriebene Dosis im Verlauf der Studie gleichbleibend verabreicht. Im Fall von Aminosalicylaten und Antidiarrhoika wurde außerdem empfohlen, die Medikamente in einer stabilen Dosierung einzunehmen. Geringe Dosierungen an Acetylsalicylsäure sowie Nicht-Lebendimpfstoffe waren erlaubt.

Für Patienten, die zu Beginn der Studie LUCENT 2 eine orale Kortikosteroidbehandlung (maximal 20 mg Prednisonäquivalent) für Colitis ulcerosa erhielten und während der Induktionsphase ein Ansprechen gezeigt hatten, war ein Ausschleichen der Kortikosteroiddosis (nach gängigem Schema) ab Woche 0 der Studie LUCENT 2 (Woche 12 der kontinuierlichen Therapie) vorgesehen. Bei Patienten, die das Ausschleichen des Kortikosteroids nicht ohne ein Wiederauftreten klinischer Symptome vertrugen, konnte das Ausschleichen des Kortikosteroids unterbrochen und/oder die Kortikosteroiddosis bis zur ursprünglichen Dosis zu Beginn der Induktionsphase erhöht werden. In solchen Fällen sollte innerhalb von 2 Wochen nach Unterbrechung des Ausschleichens versucht werden, ob die Kortikosteroidausschleichung wieder aufgenommen werden kann, mit dem Ziel, das Ausschleichen spätestens in Woche 12 (Woche 24 der kontinuierlichen Therapie) abzuschließen. Patienten, die Kortikosteroide zur Behandlung von Nebenniereninsuffizienz oder lokal verabreichte Kortikosteroide erhielten, konnten die Gabe weiterhin in möglichst gleichbleibender Dosierung fortsetzen. Für Patienten, die bereits früher Reaktionen auf Prüfpräparate oder andere biologische Injektionen gezeigt

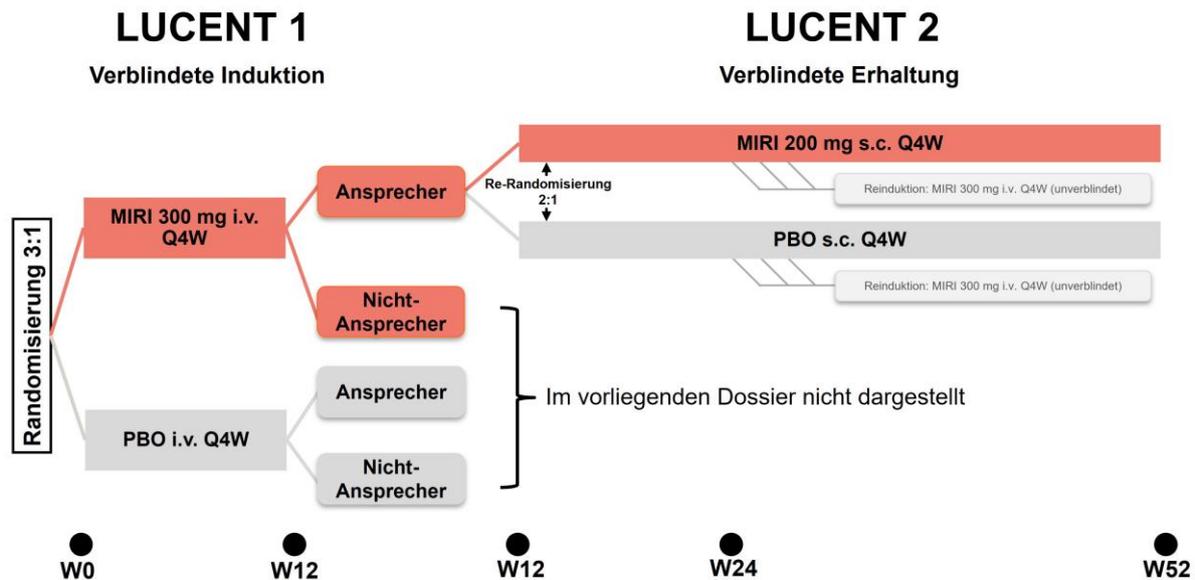
hatten, waren einzelne Dosen von oral oder intravenös verabreichten Kortikosteroiden als Prämedikation für die Prüfmedikation erlaubt.

### **Zentrale Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Studienpopulation umfasste ausschließlich erwachsene Patienten (18-80 Jahre), welche die Studie LUCENT 1 abgeschlossen hatten, mindestens eine Gabe der Studienmedikation verabreicht bekommen und alle notwendigen Untersuchungen zur Beurteilung des modifizierten Mayo-Scores bei Beendigung der Studie LUCENT 1 vollzogen hatten. Zentrale Kriterien für die Aufnahme in die Induktionsstudie LUCENT 1 war die Diagnose einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa, mit Werten auf dem modifizierten Mayo-Score von 4-9 Punkten und einem Wert auf der Endoskopie-Subskala von  $\geq 2$ . Die Diagnose musste mittels endoskopischer Untersuchung und einem histopathologischen Befund bestätigt worden sein. Außerdem mussten Patienten ein unzureichendes Ansprechen auf, einen Verlust des Ansprechens auf, oder eine Unverträglichkeit gegen mindestens eine konventionelle Therapie (Kortikosteroide, Immunmodulatoren) und/oder biologische Therapie, einschließlich TNF- $\alpha$ -Antagonisten und Integrin-Inhibitoren oder Januskinase-Inhibitoren nachweisen können. Eine ausführliche Auflistung aller Ein- und Ausschlusskriterien kann in Tabelle 4-82 eingesehen werden.

### **Behandlungsarme und Auswertungspopulationen**

In der Induktionsstudie LUCENT 1 wurden Patienten im Verhältnis 3:1 in die Behandlungsarme Mirikizumab 300 mg (intravenös) und Placebo (intravenös) randomisiert. Patienten, die in der Studie LUCENT 1 auf Mirikizumab ansprachen, wurden im Verhältnis 2:1 re-randomisiert und erhielten 200 mg Mirikizumab subkutan oder Placebo subkutan. Patienten, die in der Induktionsstudie auf Placebo ansprachen, erhielten weiterhin verblindet Placebo (subkutan). Patienten, die in der Induktionsstudie kein Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo zeigten, erhielten 300 mg Mirikizumab (intravenös, unverblindet) in einer erweiterten Induktion über weitere 12 Wochen. Zeigten die Patienten daraufhin ein Ansprechen, konnten sie Mirikizumab 200 mg (subkutan) bis zum Ende der Studie erhalten. Erfolgte kein Ansprechen, schieden die Patienten aus der Studie aus. Patienten, die während der Erhaltungsphase das Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo verloren, erhielten dreimalig im Abstand von 4 Wochen 300 mg Mirikizumab (intravenös, unverblindet) im Zuge einer Reinduktion. Abbildung 4-2 veranschaulicht das Design der LUCENT-Studien und die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme.



i.v.: intravenös; mg: Milligramm; MIRI: Mirikizumab; PBO: Placebo; Q4W: Alle 4 Wochen; s.c.: subkutan; W: Woche

Abbildung 4-2: Studiendesign der LUCENT-Studien

Die primäre Auswertungspopulation der Erhaltungsstudie schloss diejenigen Patienten ein, die in der Induktionsstudie ein klinisches Ansprechen auf Mirikizumab gezeigt hatten. Insgesamt traf dies auf 544 der 868 in der Induktionsphase mit Mirikizumab behandelten Patienten zu, die zu Beginn der Erhaltungsphase 2:1 in die Behandlungsarme Mirikizumab (365 Patienten) und Placebo (179 Patienten) re-randomisiert wurden. Die Stratifizierung erfolgte basierend auf der Vortherapie (Versagen auf Biologika oder Tofacitinib [ja; nein]), dem (Nicht-)Erreichen einer klinischen Remission nach Induktion, der Kortikosteroideinnahme zu Induktions-Baseline (ja; nein) und der Region (Nordamerika; Europa; Weitere).

Zur Bewertung von wirksamkeitsbezogenen Kriterien wurde die mITT-Population herangezogen, die alle randomisierten Patienten enthielt, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben, ausgenommen der Patienten, die von dem eCOA-Transkriptionsfehler in Polen und der Türkei betroffen waren.

Die Population zur Bewertung von Sicherheitskriterien beinhaltete alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben, inklusive der Patienten, die von dem eCOA-Transkriptionsfehler in Polen und der Türkei betroffen waren.

### Patientencharakteristika der Studie LUCENT 2

Die nachfolgende Beschreibung der Patientencharakteristika bezieht sich wie oben erwähnt auf die mITT-Population der Patienten, die in der Induktionsstudie LUCENT 1 ein klinisches Ansprechen auf Mirikizumab gezeigt hatten und anschließend für die Erhaltungsstudie re-randomisiert wurden. Der erste Wert bildet dabei den Mirikizumab-Arm ab, während der zweite

Wert sich auf den Placebo-Arm bezieht. Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. Alle Daten wurden zu Baseline der Induktionsstudie LUCENT 1 erhoben.

### ***Demografische Charakteristika***

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung waren die Patienten der mITT-Population im Durchschnitt 43,4 bzw. 41,2 Jahre alt. Der Anteil weiblicher Patienten mit 41,4% bzw. 41,9% war etwas niedriger als der Anteil männlicher Patienten mit 58,6% bzw. 58,1%. Der Großteil der Patienten war kaukasischer Abstammung (71,9%/70,6%), gefolgt von asiatischer Abstammung (25,6%/28,8%), während nur wenige der Patienten anderer Abstammung waren (2,5%/0,6%).

Mit 35,9% bzw. 34,6% wurden die meisten Patienten in europäischen Ländern behandelt, gefolgt von asiatischen Ländern mit 24,1% bzw. 27,9%, Nordamerika (13,7%/13,4%) und Zentral-/Südamerika (2,2%/1,1%). Mit 24,1% bzw. 22,9% verteilten sich die restlichen Patienten auf andere Länder.

Im Mittel wogen die Patienten 71,8 kg bzw. 72,4 kg mit einem BMI von 24,9 kg/m<sup>2</sup> bzw. 24,8 kg/m<sup>2</sup>. Ein Anteil von 64,9% bzw. 69,3% waren Nichtraucher, 29,6% bzw. 24,0% waren ehemalige Raucher und 5,5% bzw. 6,7% waren zum Zeitpunkt der Baseline Raucher.

### ***Colitis ulcerosa Vorgeschichte und Schweregrad der Erkrankung***

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Baseline im Mittel seit 6,5 Jahren bzw. 6,6 Jahren von Colitis ulcerosa betroffen. Mit 49,6% bzw. 43,0% hatten, laut modifiziertem Mayo-Score, etwas weniger Patienten eine mittelschwere als eine schwere Ausprägung der Erkrankung mit 50,4% bzw. 57,0%. Dabei hatte ein Großteil der Patienten eine Linksseitencolitis mit 64,1% bzw. 66,5% im Vergleich zu 35,1% bzw. 33,0% bei denen eine ausgedehnte Colitis vorlag. Im Hinblick auf erkrankungsspezifische Symptome gaben Patienten im Mittel einen Wert von 6,0 bzw. 6,2 für Bowel Urgency, 4,9 bzw. 5,3 für abdominelle Schmerzen sowie 5,6 bzw. 5,8 für Fatigue an. In der endoskopischen Untersuchung zeigte sich eine ausgeprägte Entzündungsaktivität (Mayo-Endoskopie-Subscore von 3 Punkten) bei 64,4% bzw. 59,2% der Patienten.

Im Durchschnitt (Median) wiesen die Patienten einen Wert des C-reaktiven Proteins von 3,8 mg/L bzw. 3,0 mg/L und einen Wert des fäkalen Calprotectins von 1.482,0 mg/kg bzw. 1.750,0 mg/kg auf.

### **Colitis ulcerosa Vortherapien**

#### ***Vortherapien mit Biologika oder Tofacitinib***

Bezüglich Vortherapien mit Biologika oder Tofacitinib gaben 62,7% bzw. 63,7% der Patienten an, keine Vorbehandlung erhalten zu haben. Ein Therapieversagen von mindestens einem Biologikum oder Tofacitinib lag bei 35,1% bzw. 35,8% der Patienten vor, während Therapieversagen von mehr als einem Biologikum oder Tofacitinib bei 14,0% bzw. 16,2% der Patienten aufgetreten war. Therapieversagen von TNF- $\alpha$ -Antagonisten lag bei 30,7% bzw.

32,4% der Patienten vor, während die Therapie mit dem Integrin-Inhibitor Vedolizumab bei 12,9% bzw. 12,8% der Patienten versagt hatte. Lediglich 2,2% bzw. 4,5% der Patienten gaben an, dass die Therapie mit Tofacitinib bei ihnen versagt hatte.

### ***Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren zu Baseline***

Zum Zeitpunkt der Erhebung der Baseline zur Induktionsphase in LUCENT 1 gab mit 76,2% bzw. 74,9% ein Großteil der Patienten an, orale Aminosalicylate gegen Colitis ulcerosa einzunehmen. 37,0% bzw. 38,0% der Patienten nahmen systemische Kortikosteroide gegen ihre Erkrankung ein, während 21,4% bzw. 21,8% der Patienten mit konventionellen Immunmodulatoren behandelt wurden. Eine exklusive Einnahme von Kortikosteroiden ohne die zusätzliche Einnahme von Immunmodulatoren lag bei 29,6% bzw. 30,2% der Patienten vor, während eine Einnahme von Immunmodulatoren ohne begleitende Einnahme von Kortikosteroiden für 14,0% der Patienten in beiden Behandlungsarmen zutraf. Lediglich 7,4% bzw. 7,8% der Patienten gab an, sowohl Kortikosteroide als auch Immunmodulatoren einzunehmen. 34,2% bzw. 33,0% der Patienten waren in Behandlung mit dem Kortikosteroid Prednison (oder Äquivalent), 2,7% bzw. 5,0% nahmen Budesonid MMX ein und 0,5% bzw. 0% wurden mit Beclomethasondipropionat behandelt. Ein Anteil von 21,1% bzw. 21,2% der Patienten gab an, einen Thiopurin-Immunmodulator einzunehmen, während nur 0,3% bzw. 0,6% der Patienten Methotrexat einnahmen.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien, waren die relevanten Charakteristika der untersuchten Patientenpopulationen in den LUCENT-Studien vergleichbar mit den allgemeinen Charakteristika der Colitis ulcerosa-Patienten, die in Deutschland in das Anwendungsgebiet von Mirikizumab fallen. Demzufolge lassen sich die Ergebnisse der LUCENT-Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Populationen der LUCENT-Studien bilden die in Deutschland zu erwartende Patientenpopulation von Mirikizumab gut ab. Beispielsweise wurden in die LUCENT-Studien überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (Anteil ca. 71%) eingeschlossen und die Studien wurden vorwiegend in Industrieländern durchgeführt. Mit einem Männeranteil von ca. 58% und einem Frauenanteil von ca. 42%, war das Geschlechterverhältnis annähernd ausgeglichen. Auch der Versorgungsatlas-Bericht des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) sowie eine durch die Lilly Deutschland GmbH beauftragte Kassendatenanalyse des wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2 GmbH) weisen ein nahezu ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf (Frauenanteil von 53% bzw. 50%) (129, 130).

Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Mirikizumab umfasste die Studienpopulation sowohl Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A), als auch Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder dieses nicht vertragen haben (Teilpopulation B). Die Patienten verteilten sich in den LUCENT-Studien ca. 60% zu 40% auf die beiden

Teilpopulationen A und B. Dies entspricht den Angaben der Kassendatenanalysen der Nutzenbewertungsverfahren der Wirkstoffe Tofacitinib und Ozanimod (131, 132).

Gemäß den Einschlusskriterien litten alle Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Induktionsstudie LUCENT 1 unter mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa und waren therapieerfahren, d. h. sie hatten auf eine konventionelle Colitis ulcerosa Therapie oder auf eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen, sprachen nicht mehr darauf an oder zeigten eine Unverträglichkeit. Dies entspricht auch der Versorgungsrealität, da gemäß der deutschen S3-Leitlinie Patienten mit diesem Erkrankungsstadium zunächst mit konventionellen Therapieoptionen (Kortikosteroide, Immunmodulatoren, auch Aminosalicylate) behandelt werden (1). Im Einklang damit wurden Patienten bei Aufnahme in die LUCENT 1-Studie hauptsächlich mit oralen Aminosalicylaten (ca. 75%) oder systemischen Kortikosteroiden (ca. 38%) behandelt. Betrachtet man die Immunmodulatoren, so ist in Deutschland nur der Wirkstoff Azathioprin (AZA) zur Therapie der Colitis ulcerosa zugelassen, die Leitlinie empfiehlt jedoch auch dessen Metaboliten 6-Mercaptopurin (6-MP) (zusammengefasst als Thiopurine) als gleichwertige Behandlungsoption (1). Auch der G-BA hat 6-MP in einem Beschluss in die Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Off-Label-Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen aufgenommen (133). Damit übereinstimmend wurden in die LUCENT-Studien Patienten eingeschlossen, die mit 6-MP oder AZA behandelt wurden. Insgesamt befanden sich bei Beginn der Studie LUCENT 1 ca. 21% der Patienten in Behandlung mit Thiopurinen.

In die LUCENT-Studien wurde zudem ein geringer Anteil an Patienten eingeschlossen, die bei Baseline mit dem Folsäure-Antagonisten Methotrexat behandelt wurden (unter 1%). Methotrexat, welches in anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis zum Einsatz kommt, wird dagegen nicht generell durch die S3-Leitlinie zur Therapie der Colitis ulcerosa empfohlen (1). Aus einer niederländischen Untersuchung von Verschreibungsdaten von ca. 4.500 Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen geht jedoch hervor, dass ca. 2% der Patienten Methotrexat als Off-Label-Therapie gegen Colitis ulcerosa erhielten (134). Dies bestätigt sich durch die Kassendatenanalyse deutscher Versorgungsanteile der WIG2 GmbH (130).

Patienten der Teilpopulation A sollten gemäß S3-Leitlinie generell mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Ozanimod, JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib), Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden. Bezüglich der Behandlung mit Biologika und anderen neuen Therapieoptionen spricht die Leitlinie aufgrund fehlender vergleichender Studien keine generelle Priorisierung aus (1). Dennoch lässt sich aus Versorgungsdaten wie dem Versorgungsatlas-Bericht des ZI und der aktuellen Kassendatenanalyse der WIG2 GmbH entnehmen, dass Patienten hauptsächlich mit TNF- $\alpha$ -Antagonisten (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) und Vedolizumab behandelt werden (129, 130). Auch in den LUCENT-Studien war der Anteil an Patienten, die ein Therapieversagen von TNF- $\alpha$ -Antagonisten aufwiesen, am höchsten (ca. 32%) gefolgt von Patienten, die zuvor mit Vedolizumab behandelt worden waren (ca. 13%), so dass die Studienpopulationen gut mit der Versorgungsrealität übereinstimmen.

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

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LUCENT 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
LUCENT 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den LUCENT-Studien handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studien. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt und sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet.

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

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die LUCENT-Studien auf Studienebene als niedrig eingestuft.

#### 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.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA eine Aufteilung der zu bewertenden Population in die beiden Teilpopulationen Erwachsene, die auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation A) oder ein Biologikum (Teilpopulation B) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, vorgenommen (3). Diese Unterscheidung wird in den LUCENT-Studien durch die Subgruppenanalyse „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ (ja versus nein) abgebildet. Für die patientenrelevanten Endpunkte liefert die Interaktion dieser Subgruppe mit der Behandlungsgruppe kein statistisch signifikantes Ergebnis, d. h. es liegen keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen vor. Demzufolge wird die Darstellung der Gesamtpopulation als adäquat angesehen. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich erläutert, sind die LUCENT-Studien konsekutive Phase III-Studien, welche die Induktionsphase (LUCENT 1) und Erhaltungsphase (LUCENT 2) der Therapie mit Mirikizumab oder Placebo repräsentieren. Für die im Folgenden dargestellte primäre Auswertungspopulation der Erhaltungsphase waren laut Studienprotokoll diejenigen Patienten vorgesehen, die in der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen auf Mirikizumab gezeigt hatten und zu Beginn von LUCENT 2 re-randomisiert wurden. Aufgrund des konsekutiven Studiendesigns beziehen sich die Ergebnisse der Dimensionen Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität auf den gesamten Studienzeitraum von 52 Wochen, während die Ergebnisse der Dimensionen Mortalität und Sicherheit ausschließlich die Erhaltungsphase abbilden.

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

Studie	<u>Mortalität</u>	<u>Morbidität</u>	<u>Gesundheits- bezogene Lebensqualität</u>	<u>Sicherheit</u>
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>	ja	ja	ja	ja
<b>Mortalität</b>				
Todesfälle (im Rahmen der UE)	•			
<b>Morbidität</b>				
Klinische Remission		•		
Dauerhafte symptomatische Remission		•		
Kortikosteroidfreie Remission		•		
Histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR)		•		
Bowel Urgency		•		
Abdominelle Schmerzen		•		

Studie	<u>Mortalität</u>	<u>Morbidität</u>	<u>Gesundheits- bezogene Lebensqualität</u>	<u>Sicherheit</u>
Fatigue		•		
WPAI:UC		•		
EQ-5D VAS		•		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
IBDQ			•	
SF-36			•	
<b>Sicherheit</b>				
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten				•
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse				•
<p>a: Aufgrund des konsekutiven Studiendesigns beziehen sich die Ergebnisse der Dimensionen Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität auch auf die Induktionsphase (LUCENT 1), während die Ergebnisse der Dimensionen Mortalität und Sicherheit ausschließlich die Erhaltungsphase (LUCENT 2) abbilden.</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:UC: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Ulcerative Colitis</p>				

#### 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  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität

##### 4.3.1.3.1.1.1 Todesfälle

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Todesfälle

Studie	Operationalisierung
LUCENT 2	<p>Todesfälle sind als Anteil der Patienten mit UE mit Todesfolge definiert.</p> <p>Todesfälle werden im Rahmen der UE im Zeitraum der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung und bis 4 Wochen nach der letzten Dosis) erfasst.</p> <p>Die Auswertungen des Anteils an Patienten mit UE mit Todesfolge beinhalten ein unadjustiertes OR als Schätzer mit einem p-Wert basierend auf einem exakten Test nach Fisher. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der Safety-Population, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben. Es erfolgte keine Imputation fehlender Werte.</p>
OR: Odds Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte Safety-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LUCENT 2	Mirikizumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	OR p-Wert <sup>a</sup>
Todesfälle	0/389 (0,0)	1/192 (0,5)	0,00 0,330
a: Exakter Test nach Fisher n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Während der Erhaltungsphase hatte sich ein Todesfall (0,5%) in der Behandlungsgruppe Placebo ereignet, wohingegen keiner der Patienten des Behandlungsarms Mirikizumab verstorben war.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

### 4.3.1.3.1.2 Morbidität

#### 4.3.1.3.1.2.1 Klinische Remission

Tabelle 4-20: Operationalisierung von klinische Remission

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die klinische Remission wird auf Basis des modifizierten Mayo-Scores bestimmt. Der modifizierte Mayo-Score beschreibt die klinische und endoskopische Aktivität der Colitis ulcerosa anhand der drei Subdimensionen Stuhlfrequenz, rektale Blutung und endoskopischer Befund. Alle Subdimensionen werden auf einer Skala von 0-3 bewertet. Der modifizierte Mayo-Score kann demzufolge Werte zwischen 0 und 9 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Krankheitsaktivität bedeuten. Die klinische Remission ist definiert als ein Stuhlfrequenz-Subscore von 0 oder 1 bei einer Verbesserung von mindestens einem Punkt gegenüber Induktionsbaseline, einem rektale Blutung-Subscore von 0 und einem Endoskopie-Subscore von 0 oder 1. Eine ausführliche Definition der klinischen Remission ist im Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Der modifizierte Mayo-Score wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 12 und Woche 52 erfasst.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit klinischer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

*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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für 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 4-22: Ergebnisse für klinische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Miriki- zumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2					
				<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	
Klinische Remission	182/365 (49,9)	45/179 (25,1)	1,92 [1,46; 2,51]	2,95 [1,96; 4,45]	23,20 [15,20; 31,20]
				<0,001	

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test  
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 49,9% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in klinischer Remission gegenüber 25,1% der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Placebo beträgt 1,92 [1,46; 2,51], das Odds Ratio [95%-KI] 2,95 [1,96; 4,45] und die Risikodifferenz [95%-KI] 23,20 [15,20; 31,20]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von <0,001 zugunsten von Mirikizumab statistisch signifikant. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eine klinische Remission zu erreichen für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 92% erhöht und damit fast doppelt so hoch im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt klinische Remission sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.1.1 Stuhlfrequenz

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Stuhlfrequenz

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die Stuhlfrequenz ist eine Subskala des Mayo-Scores und wird auf einer Skala von 0-3 für einen Zeitraum von 24 Stunden bewertet. Dabei entspricht ein Wert von 0 der für den jeweiligen Patienten normalen Anzahl an Stuhlgängen, ein Wert von 1 einer leicht gesteigerten Anzahl von 1-2 Stuhlgängen mehr als normal, ein Wert von 2 einer deutlich gesteigerten Anzahl von 3-4 Stuhlgängen mehr als normal und ein Wert von 3 einer stark erhöhten Frequenz von mindestens 5 Stuhlgängen mehr als die für den Patienten übliche Anzahl an Stuhlgängen. Eine ausführliche Definition der Stuhlfrequenz ist im Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Die Stuhlfrequenz wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 1, Woche 2, Woche 3, Woche 4, Woche 5, Woche 6, Woche 7, Woche 8, Woche 9, Woche 10, Woche 11, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48 und Woche 52 dargestellt.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einem Stuhlfrequenz-Score von 0 oder von 1 mit einer Verringerung von mindestens 1 Punkt gegenüber Induktionsbaseline zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</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 Stuhlfrequenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Stuhlfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mirikizumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2					
Stuhlfrequenz	274/365 (75,1)	80/179 (44,7)	1,66 [1,40; 1,97]	3,89 [2,61; 5,79]	29,60 [21,20; 38,00]
				<0,001	

Studie	Miriki- zumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2				p-Wert <sup>a</sup>	

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test  
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Zum Ende der Erhaltungsphase zeigten statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) mehr Patienten, die Mirikizumab erhalten hatten, eine weitgehende Normalisierung der Stuhlfrequenz verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten. Auf der Mayo-Score-Subskala Stuhlfrequenz erreichten zu Woche 52 der Erhaltungsphase 75,1% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, Werte, die dem Teilkriterium einer symptomatischen Remission entsprechen, während dies nur für 44,7% der Placebo-behandelten Patienten zutraf. Dies entspricht einem relativen Risiko [95%-KI] von 1,66 [1,40; 1,97], einem Odds Ratio [95%-KI] von 3,89 [2,61; 5,79] und einer Risikodifferenz von 29,60 [21,20; 38,00]. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eine weitgehende Normalisierung der Stuhlfrequenz zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 66% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt Stuhlfrequenz sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

**4.3.1.3.1.2.1.2 Rektale Blutung**

Tabelle 4-26: Operationalisierung von rektale Blutung

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die rektale Blutung ist eine Subskala des Mayo-Scores und wird auf einer Skala von 0-3 bewertet. Ein Wert von 0 steht dabei für das Fehlen sichtbaren Blutes im Stuhl, ein Wert von 1 für Blutspuren in weniger als der Hälfte der Stühle, ein Wert von 2 für deutliche Blutbeimengungen in mehr als der Hälfte der Stühle und ein Wert von 3 für das Auftreten von Stühlen, die ausschließlich aus Blut bestehen. Eine ausführliche Definition des Endpunkts ist im Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Rektale Blutungen wurden übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 1, Woche 2, Woche 3, Woche 4, Woche 5, Woche 6, Woche 7, Woche 8, Woche 9, Woche 10, Woche 11, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48 und Woche 52 dargestellt.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einem rektale Blutung-Subscore von 0 zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</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 rektale Blutung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für rektale Blutung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LUCENT 1/ LUCENT 2	Miriki- zumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]  p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI]
Rektale Blutung	291/365 (79,7)	89/179 (49,7)	1,58 [1,36; 1,85]	4,06 [2,71; 6,10]  <0,001	29,10 [20,80; 37,40]

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test  
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Zum Ende der Erhaltungsphase erreichten statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) mehr Patienten des Behandlungsarms Mirikizumab eine Remission rektaler Blutungen, verglichen mit Placebo. Auf der Mayo-Score-Subskala rektale Blutungen erreichten zu Woche 52 der Erhaltungsphase 79,7% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, eine Remission, während dies nur für 49,7% der Placebo-behandelten Patienten der Fall war. Dies entspricht einem relativen Risiko [95%-KI] von 1,58 [1,36; 1,85], einem Odds Ratio [95%-KI] von 4,06 [2,71; 6,10] und einer Risikodifferenz von 29,10 [20,80; 37,40]. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eine Remission der rektalen Blutungen zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 58% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt rektale Blutung sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.1.3 Endoskopische Remission

Tabelle 4-29: Operationalisierung von endoskopische Remission

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die endoskopische Remission ist eine Subskala des Mayo-Scores und wird auf einer Skala von 0-3 bewertet. Ein Wert von 0 steht dabei für eine normale Erscheinung der Mukosa (keine oder inaktive Erkrankung), ein Wert von 1 für erkennbare Rötungen und ein verringertes Gefäßmuster (leichte Erkrankung), ein Wert von 2 für deutliche Rötungen, fehlendes Gefäßmuster, Kontaktvulnerabilität der Schleimhaut sowie Erosionen (mittelschwere Erkrankung) und ein Wert von 3 für spontane Blutungen sowie Ulzerationen (schwere Erkrankung). Eine ausführliche Beschreibung der endoskopischen Remission ist in Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Die endoskopische Remission wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 12 und Woche 52 erfasst.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer endoskopischen Remission (Werte auf der Endoskopie-Subskala von 0 oder von 1) zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</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 endoskopische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für 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 4-31: Ergebnisse für endoskopische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mirikizumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2					
				p-Wert <sup>a</sup>	
Endoskopische Remission	214/365 (58,6)	52/179 (29,1)	1,98 [1,55; 2,52]	3,43 [2,31; 5,09]	28,50 [20,20; 36,80]
<0,001					
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zum Ende der Erhaltungsphase erreichten statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) mehr Patienten des Behandlungsarms Mirikizumab eine endoskopische Remission, verglichen mit Placebo. Auf der Endoskopie-Subskala des modifizierten Mayo-Scores erreichten zu Woche 52 der Erhaltungsphase 58,6% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, eine endoskopische Remission, während dies nur für 29,1% der Placebo-behandelten Patienten der Fall war. Dies entspricht einem relativen Risiko [95%-KI] von 1,98 [1,55; 2,52], einem Odds Ratio [95%-KI] von 3,43 [2,31; 5,09] und einer Risikodifferenz von 28,50 [20,20; 36,80]. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eine endoskopische Remission zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 98% erhöht und damit fast doppelt so hoch im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt endoskopische Remission sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

**4.3.1.3.1.2.2 Dauerhafte symptomatische Remission**

Tabelle 4-32: Operationalisierung von dauerhafte symptomatische Remission

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die dauerhafte symptomatische Remission ist definiert als Anteil der Patienten in symptomatischer Remission für mindestens 7 von 9 Visiten zwischen Woche 16 und Woche 48 sowie zu Woche 52, die sich bereits nach Ende der Induktionsphase (Woche 12) in symptomatischer Remission befanden. Die symptomatische Remission basiert auf dem modifizierten Mayo-Score und ist dabei definiert als Erreichen der folgenden Werte: Einen Wert von 0 oder 1 mit einer Verringerung von mindestens 1 Punkt gegenüber Induktionsbaseline für die Subskala Stuhlfrequenz sowie einen Wert von 0 für die Subskala rektale Blutungen. Eine ausführliche Beschreibung der dauerhaften symptomatischen Remission ist im Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Die dauerhafte symptomatische Remission wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 52 erfasst.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit dauerhafter symptomatischer Remission zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</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 dauerhafte symptomatische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen

präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für dauerhafte symptomatische Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-34: Ergebnisse für dauerhafte symptomatische Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Miriki- zumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2					
				p-Wert <sup>a</sup>	
Dauerhafte symptomatische Remission	184/264 (69,7)	43/112 (38,4)	1,81 [1,42; 2,30]	4,13 [2,51; 6,81]	31,00 [20,70; 41,20]
<0,001					
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 69,7% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in dauerhafter symptomatischer Remission gegenüber 38,4% der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Das relative Risiko für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Placebo beträgt [95%-KI] 1,81 [1,42; 2,30], das Odds Ratio [95%-KI] 4,13 [2,51; 6,81] und die Risikodifferenz [95%-KI] 31,00 [20,70; 41,20]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von <0,001 zugunsten von Mirikizumab statistisch signifikant. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eine dauerhafte symptomatische Remission zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 81% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt dauerhafte symptomatische Remission sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.3 Kortikosteroidfreie Remission

Tabelle 4-35: Operationalisierung von kortikosteroidfreie Remission

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die kortikosteroidfreie Remission basiert auf dem modifizierten Mayo-Score und beschreibt eine klinische Remission zu Woche 52, symptomatische Remission zu Woche 40, sowie die Absenz von Kortikosteroidgaben für mindestens 12 Wochen vor Woche 52. Eine ausführliche Definition der kortikosteroidfreien Remission ist in Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Die kortikosteroidfreie Remission wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 52 erfasst.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit kortikosteroidfreier Remission zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</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 kortikosteroidfreie Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für kortikosteroidfreie 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 kortikosteroidfreie Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Miriki- zumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2					
				p-Wert <sup>a</sup>	
Kortikosteroidfreie Remission	164/365 (44,9)	39/179 (21,8)	1,96 [1,46; 2,64]	2,88 [1,88; 4,41]	21,30 [13,50; 29,10]
				<0,001	
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) mehr Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden (44,9%), in kortikosteroidfreier Remission gegenüber Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (21,8%). Das relative Risiko [95%-KI] beträgt 1,96 [1,46; 2,64], das Odds Ratio [95%-KI] 2,88 [1,88; 4,41] und die Risikodifferenz [95%-KI] 21,30 [13,50; 29,10]. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eine kortikosteroidfreie Remission zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 96% erhöht und damit fast doppelt so hoch im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt kortikosteroidfreie Remission sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

**4.3.1.3.1.2.4 Histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR)**

Tabelle 4-38: Operationalisierung von HEMR

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die HEMR umfasst eine histologische Remission mit Abwesenheit von Neutrophilen in der Mukosa basierend auf dem Geboes-Score und eine endoskopische Remission basierend auf der Endoskopie-Subskala des modifizierten Mayo-Scores. Eine ausführliche Definition der HEMR ist im Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Die HEMR wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 12 und zu Woche 52 erfasst.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit HEMR zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HEMR: Histologisch-endoskopische mukosale Remission; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</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 HEMR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HEMR: Histologisch-endoskopische mukosale Remission; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für HEMR 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 HEMR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Miriki- zumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2				<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	
HEMR	158/365 (43,3)	39/179 (21,8)	1,90 [1,41; 2,55]	2,73 [1,78; 4,19]	19,90 [12,10; 27,60]
<0,001					
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
HEMR: Histologisch-endoskopische mukosale Remission; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 43,3% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, eine histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR), während dies nur für 21,8% der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, zutraf. Dies entspricht einem relativen Risiko [95%-KI] von 1,90 [1,41; 2,55], einem Odds Ratio [95%-KI] von 2,73 [1,78; 4,19] sowie einer Risikodifferenz [95%-KI] von 19,90 [12,10; 27,60]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zugunsten von Mirikizumab statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Somit ist die Wahrscheinlichkeit eine histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR) zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 90% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR) sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.5 Bowel Urgency

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Bowel Urgency

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) wird auf einer numerischen Ratingskala von 0-10 bewertet. Dazu wurde der höchste Bowel Urgency Wert innerhalb der letzten 24 Stunden festgehalten und die über einen Zeitraum von 7 Tagen erfassten Daten wurden gemittelt. Auf der numerischen Ratingskala steht der Wert von 0 für die Absenz von Bowel Urgency und der Wert von 10 für die stärkste vorstellbare Ausprägung der Bowel Urgency. Ein Bowel Urgency Score von <math>\leq 1</math> entspricht einer Bowel Urgency Remission. Eine ausführliche Beschreibung der Bowel Urgency ist in Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Die Bowel Urgency wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 1, Woche 2, Woche 3, Woche 4, Woche 5, Woche 6, Woche 7, Woche 8, Woche 9, Woche 10, Woche 11, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48 und Woche 52 dargestellt.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten, die zu Induktionsbaseline einen Bowel Urgency Wert von <math>\geq 3</math> hatten, mit einer Bowel Urgency Remission zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</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 Bowel Urgency in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für Bowel Urgency für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Bowel Urgency aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mirikizumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2					
Bowel Urgency	144/336 (42,9)	43/172 (25,0)	1,71 [1,30; 2,27]	2,34 [1,54; 3,57]	18,10 [9,80; 26,40]
			p-Wert <sup>a</sup> <0,001		
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) mehr Patienten des Behandlungsarmes Mirikizumab eine Remission der Bowel Urgency, verglichen mit Placebo. Auf der numerischen Ratingskala Bowel Urgency (0-10) erreichten 42,9% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden und zur Baseline der Induktion einen Wert von mindestens 3 Punkten auf der numerischen Ratingskala aufwiesen, Werte einer Remission ( $\leq 1$ ), während dies nur für 25,0% der Placebo-behandelten Patienten der Fall war. Dies entspricht einem relativen Risiko [95%-KI] von 1,71 [1,30; 2,27], einem Odds Ratio [95%-KI] von 2,34 [1,54; 3,57] und einer Risikodifferenz von 18,10 [9,80; 26,40]. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eine Remission der Bowel Urgency zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 71% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt Bowel Urgency sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.6 Abdominelle Schmerzen

Tabelle 4-44: Operationalisierung von abdominalen Schmerzen

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Abdominelle Schmerzen werden auf einer numerischen Ratingskala von 0-10 bewertet, wobei ein Wert von 0 keinen Schmerzen und ein Wert von 10 größtmöglichen Schmerzen entspricht. Eine ausführliche Beschreibung des Endpunkts ist im Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Abdominelle Schmerzen wurden übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 1, Woche 2, Woche 3, Woche 4, Woche 5, Woche 6, Woche 7, Woche 8, Woche 9, Woche 10, Woche 11, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48 und Woche 52 dargestellt.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten, die zu Induktionsbaseline einen Wert auf der Skala für abdominelle Schmerzen von <math>\geq 3</math> hatten, mit einer mindestens 30%-Verbesserung für abdominelle Schmerzen gegenüber Baseline zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für abdominelle Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für abdominelle Schmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-46: Ergebnisse für abdominelle Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Miriki- zumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2					
				p-Wert <sup>a</sup>	
Abdominelle Schmerzen	231/303 (76,2)	75/159 (47,2)	1,57 [1,32; 1,87]	3,56 [2,32; 5,46]	27,40 [18,30; 36,40]
<0,001					
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 52 der Erhaltungsphase erreichten 76,2% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden und zur Baseline der Induktion einen Wert von mindestens 3 Punkten auf der numerischen Ratingskala aufwiesen, eine mindestens 30%-Verbesserung der abdominellen Schmerzen, während dies für 47,2% der Placebo-behandelten Patienten der Fall war. Dies entspricht einem relativen Risiko [95%-KI] von 1,57 [1,32; 1,87], einem Odds Ratio [95%-KI] von 3,56 [2,32; 5,46] und einer Risikodifferenz von 27,40 [18,30; 36,40]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war mit einem p-Wert von <0,001 statistisch signifikant. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eine mindestens 30%-Verbesserung der abdominellen Schmerzen zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 57% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt abdominelle Schmerzen sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.7 Fatigue

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Fatigue

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Fatigue wird auf einer Skala von 0-10 bewertet, wobei ein Wert von 0 keiner Fatigue und ein Wert von 10 größtmöglicher Fatigue entsprechen. Eine ausführliche Definition von Fatigue ist im Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Fatigue wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 2, Woche 4, Woche 8, Woche 12 und Woche 52 bewertet.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird die Veränderung von Fatigue zum Zeitpunkt Woche 52 gegenüber Baseline der Induktionsphase mit Hilfe einer ANCOVA ausgewertet. Als Effektschätzer wird die MWD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels mBOCF adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
ANCOVA: Kovarianzanalyse; mBOCF: Modified Baseline Observation Carried Forward; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MWD: Mittelwertdifferenz	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mirikizumab		Placebo		Mirikizumab vs. Placebo
	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
LUCENT 1/ LUCENT 2	N MW (SD)	N LS Mean (SE)	N MW (SD)	N LS Mean (SE)	
Fatigue	361 5,61 (2,32)	365 -2,69 (0,15)	178 5,84 (2,06)	179 -1,58 (0,20)	-1,10 [-1,53; -0,67] <0,001
a: ANCOVA ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler					

Zum Ende der Erhaltungsphase litten Patienten, die Mirikizumab verabreicht bekommen hatten, statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) weniger an Fatigue als Patienten, die Placebo erhielten. Auf der numerischen Ratingskala Fatigue von 0-10 betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Behandlungsarm Mirikizumab -2,69 (0,15), während die Veränderung (Standardfehler) für den Behandlungsarm Placebo -1,58 (0,20) betrug. Dies entspricht einer Mittelwertdifferenz [95%-KI] von -1,10 [-1,53; -0,67].

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt Fatigue sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.8 Gesundheitszustand

##### 4.3.1.3.1.2.8.1 Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:UC)

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Aktivitätsbeeinträchtigung

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die Aktivitätsbeeinträchtigung wird mittels Frage 6 des WPAI:UC ermittelt. Beeinträchtigungen werden dabei auf einer Skala von 0 (Die Colitis ulcerosa hatte keine Auswirkungen auf meine Alltagsaktivitäten) bis 10 (Ich konnte aufgrund der Colitis ulcerosa meinen Alltagsaktivitäten überhaupt nicht nachgehen) bewertet. Eine ausführliche Beschreibung des Endpunkts ist in Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Die Aktivitätsbeeinträchtigung wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 12 und Woche 52 erfasst.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird die Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung zum Zeitpunkt Woche 52 gegenüber Induktionsbaseline, für Patienten, die zu Induktionsbaseline ein gültiges Beschäftigtenverhältnis hatten, mit Hilfe einer ANCOVA ausgewertet. Als Effektschätzer wird die MWD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels mBOCF adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
ANCOVA: Kovarianzanalyse; mBOCF: Modified Baseline Observation Carried Forward; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MWD: Mittelwertdifferenz; WPAI:UC: Work Productivity and Activity Questionnaire:Ulcerative Colitis	

*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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Aktivitätsbeeinträchtigung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen

präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Aktivitätsbeeinträchtigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mirikizumab		Placebo		Mirikizumab vs. Placebo
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
LUCENT 1/ LUCENT 2					
Aktivitätsbeeinträchtigung	224 46,16 (25,33)	223 -31,74 (1,56)	120 45,33 (24,70)	120 -21,09 (2,04)	-10,65 [-15,26; -6,04] <0,001

a: ANCOVA  
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Zum Ende der Erhaltungsphase erreichten Patienten im Behandlungsarm Mirikizumab eine statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) größere Verringerung der Aktivitätsbeeinträchtigung durch Colitis ulcerosa, verglichen mit dem Behandlungsarm Placebo. Für die Aktivitätsbeeinträchtigung bestimmt anhand Frage 6 des WPAI:UC betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Behandlungsarm Mirikizumab -31,74 (1,56), während die Veränderung (Standardfehler) für den Behandlungsarm Placebo -21,09 (2,04) betrug. Dies entspricht einer Mittelwertdifferenz [95%-KI] von -10,65 [-15,26; -6,04].

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:UC) sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.2.8.2 EQ-5D VAS

Tabelle 4-53: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Die EQ-5D VAS beschreibt den globalen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0-100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand bedeuten. Eine ausführliche Beschreibung der EQ-5D VAS ist in Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 12 und Woche 52 erfasst.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird die Veränderung der EQ-5D VAS zum Zeitpunkt Woche 52 gegenüber Baseline der Induktionsphase mit Hilfe einer ANCOVA ausgewertet. Als Effektschätzer wird die MWD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels mBOCF adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; mBOCF: Modified Baseline Observation Carried Forward; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MWD: Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala</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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-55: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mirikizumab		Placebo		Mirikizumab vs. Placebo
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
LUCENT 1/ LUCENT 2					
EQ-5D VAS	361 56,29 (18,77)	359 20,11 (1,10)	178 56,67 (18,48)	178 8,78 (1,45)	11,33 [8,15; 14,51] <0,001
a: ANCOVA ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala					

Zu Woche 52 wiesen Patienten im Behandlungsarm Mirikizumab eine statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) größere Verbesserung ihres globalen Gesundheitszustandes auf als Patienten im Behandlungsarm Placebo. Auf der visuellen Analogskala des EQ-5D (0-100) betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Behandlungsarm Mirikizumab 20,11 (1,10), während die Veränderung (Standardfehler) für den Behandlungsarm Placebo 8,78 (1,45) betrug. Dies entspricht einer Mittelwertdifferenz [95%-KI] von 11,33 [8,15; 14,51].

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt EQ-5D VAS sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### 4.3.1.3.1.3.1 IBDQ

Tabelle 4-56: Operationalisierung von IBDQ

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Der IBDQ umfasst 32 Fragen, welche in vier Kategorien subsumiert sind: Darmsymptome (10 Elemente), systemische Symptome (5 Elemente), emotionale Funktion (12 Elemente) und Sozialfunktion (5 Elemente). Jede Frage kann auf einer Skala von 1 (schlechteste Situation) bis 7 (beste Situation) bewertet werden. Die Gesamtpunktzahl reicht folglich von 32 bis 224 Punkten. Eine IBDQ-Remission beschreibt das Erreichen einer IBDQ-Gesamtpunktzahl von mindestens 170. Eine ausführliche Beschreibung des IBDQ ist in Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Der IBDQ wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 12 und Woche 52 erfasst.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer IBDQ-Remission zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines CMH-Tests ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IBDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen

präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für IBDQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Miriki- zumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]
LUCENT 1/ LUCENT 2					
				p-Wert <sup>a</sup>	
IBDQ	264/365 (72,3)	77/179 (43,0)	1,66 [1,39; 1,98]	3,54 [2,40; 5,23]	28,50 [20,10; 37,00]
<0,001					
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten im Behandlungsarm Mirikizumab statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) mehr Patienten eine selbstberichtete Remission auf Basis des IBDQ-Fragebogens verglichen mit Placebo. So betrug der Anteil an Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von mindestens 170 Punkten 72,3% im Mirikizumab-Arm, während er im Placebo-Arm bei 43,0% lag. Dies entspricht einem relativen Risiko [95%-KI] von 1,66 [1,39; 1,98], einem Odds Ratio [95%-KI] von 3,54 [2,40; 5,23] und einer Risikodifferenz von 28,50 [20,10; 37,00]. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, eine Remission anhand des IBDQ-Fragebogens zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 66% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt IBDQ sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.3.2 SF-36

Tabelle 4-59: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
LUCENT 1/ LUCENT 2	<p>Der SF-36 kann in zwei Hauptkomponenten, den PCS und den MCS, unterteilt werden. Beide Summenscores sind aus jeweils vier Domänen zusammengesetzt. Während körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeiner Gesundheitszustand die physische Komponente subsumieren (PCS), bilden Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden die mentale Komponente ab (MCS). Dabei wird die Lebensqualität auf den einzelnen Domänenskalen in Werten von 0 (geringste Lebensqualität) bis 100 (höchste Lebensqualität) erfasst. Eine ausführliche Beschreibung des SF-36 ist in Abschnitt 4.2.5.2 angeführt.</p> <p>Der SF-36 wurde übergreifend für die Induktions- und Erhaltungsphase zu Woche 0, Woche 12 und Woche 52 erfasst.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird die Veränderung des SF-36 PCS und des SF-36 MCS zum Zeitpunkt Woche 52 gegenüber Baseline der Induktionsphase mit Hilfe einer ANCOVA ausgewertet. Als Effektschätzer wird die MWD berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die mITT-Population. Fehlende Werte werden mittels mBOCF adressiert. Weitere Details zur statistischen Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; mBOCF: Modified Baseline Observation Carried Forward; MCS: Mental Health Component Summary Score; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MWD: Mittelwertdifferenz; PCS: Physical Health Component Summary Score; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey</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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 1/ LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-61: Ergebnisse für SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LUCENT 1/ LUCENT 2	Mirikizumab		Placebo		Mirikizumab vs. Placebo
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
SF-36 PCS	359 42,44 (7,76)	359 8,97 (0,41)	178 42,68 (8,05)	178 6,66 (0,54)	2,30 [1,12; 3,49] <0,001
a: ANCOVA ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; PCS: Physical Health Component Summary Score					

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, eine statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) größere Verbesserung ihrer physischen Verfassung, verglichen mit Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Für den Summenscore der physischen Komponente des SF-36 betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Behandlungsarm Mirikizumab 8,97 (0,41), während die Veränderung (Standardfehler) für den Behandlungsarm Placebo 6,66 (0,54) betrug. Damit beträgt die Mittelwertdifferenz [95%-KI] 2,30 [1,12; 3,49].

Tabelle 4-62: Ergebnisse für SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LUCENT 1/ LUCENT 2	Mirikizumab		Placebo		Mirikizumab vs. Placebo
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N LS Mean (SE)	MWD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>
SF-36 MCS	359 44,68 (9,88)	359 7,02 (0,47)	178 43,31 (10,14)	178 5,54 (0,61)	1,48 [0,13; 2,82] 0,031

a: ANCOVA  
ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MCS: Mental Health Component Summary Score; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, eine statistisch signifikant ( $p = 0,031$ ) größere Verbesserung ihrer mentalen Verfassung, verglichen mit Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Für den Summenscore der mentalen Komponente des SF-36 betrug die Veränderung (Standardfehler) gegenüber Baseline für den Behandlungsarm Mirikizumab 7,02 (0,47), während die Veränderung (Standardfehler) für den Behandlungsarm Placebo 5,54 (0,61) betrug. Dies entspricht einer Mittelwertdifferenz [95%-KI] von 1,48 [0,13; 2,82].

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2)

identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt SF-36 sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

**4.3.1.3.1.4 Sicherheit**

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
LUCENT 2	<p>Zur Evaluierung der Sicherheit wurden UE nach MedDRA (Version 24.1) kodiert und nach SOC, PT und Schweregrad zusammengefasst. In die Analyse wurden UE eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung und bis 4 Wochen nach der letzten Dosis) auftraten, und unerwünschte Ereignisse, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten.</p> <p>Folgende Auswertungen werden für die Beurteilung der Sicherheit dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE, jeglichen Schweregrades</li> <li>○ UE, leichten Schweregrades</li> <li>○ UE, moderaten Schweregrades</li> <li>○ UE, schweren Schweregrades</li> <li>○ Schwerwiegende UE</li> <li>○ UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> </ul> </li> <li>• UESI <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hepatische Ereignisse</li> <li>○ Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen</li> <li>○ Überempfindlichkeitsreaktionen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (innerhalb von 24 Stunden nach der Administration)</li> <li>▪ Nicht-unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion</li> </ul> </li> <li>○ Reaktion an der Injektionsstelle</li> <li>○ Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Davon schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</li> </ul> </li> <li>○ Malignität</li> <li>○ Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depression (ohne Suizidalität und Selbstverletzungen)</li> <li>▪ Suizidalität</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Eine Darstellung von UE differenziert nach SOC und PT ist in Anhang 4-G dargestellt. Für die Beurteilung der Sicherheit wird der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE zum Zeitpunkt Woche 52 mit einem unadjustierten OR als Schätzer und einem p-Wert basierend auf einem exakten Test nach Fisher dargestellt. Die Ergebnisse zur Sicherheit basieren auf der Safety-Population, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben.</p>
<p>MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse 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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUCENT 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte Safety-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Sicherheit (UE Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LUCENT 2	Mirikizumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	OR p-Wert <sup>a</sup>
UE, jeglichen Schweregrades	251/389 (64,5)	132/192 (68,8)	0,83 0,352
UE, leichten Schweregrades	148/389 (38,0)	71/192 (37,0)	k. A. k. A.
UE, moderaten Schweregrades	87/389 (22,4)	49/192 (25,5)	k. A. k. A.
UE, schweren Schweregrades	16/389 (4,1)	12/192 (6,3)	0,64 0,303

Studie LUCENT 2	Mirikizumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	OR p-Wert <sup>a</sup>
Schwerwiegende UE	13/389 (3,3)	15/192 (7,8)	0,41 0,023
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	6/389 (1,5)	16/192 (8,3)	0,17 <0,001
a: Exakter Test nach Fisher Bei Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben Ereignisses wurde nur das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt. k. A.: Keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52, 64,5% der Patienten im Behandlungsarm Mirikizumab und 68,8% der Patienten im Behandlungsarm Placebo ein unerwünschtes Ereignis erlitten (OR=0,83; p=0,352). Dabei hatten 38,0% (Mirikizumab) bzw. 37,0% (Placebo) der Patienten ein unerwünschtes Ereignis leichten Schweregrades, 22,4% bzw. 25,5% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis moderaten Schweregrades und 4,1% bzw. 6,3% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis schweren Schweregrades.

Ein Anteil von 3,3% (Mirikizumab) bzw. 7,8% (Placebo) der Patienten erlitt ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (OR=0,41; p=0,023) und 1,5% bzw. 8,3% der mit Mirikizumab bzw. Placebo behandelten Patienten brachen ihre Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (OR=0,17; p<0,001). Damit zeigte sich sowohl für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als auch für die unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit (UESI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie LUCENT 2	Mirikizumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	OR p-Wert <sup>a</sup>
Hepatische Ereignisse <sup>b</sup>	12/389 (3,1)	4/192 (2,1)	1,50 0,597
Infektionen	93/389 (23,9)	44/192 (22,9)	1,06 0,836
Opportunistische Infektionen <sup>c</sup>	5/389 (1,3)	0/192 (0,0)	n. b. 0,177
Schwerwiegende Infektionen	3/389 (0,8)	3/192 (1,6)	0,49 0,402

Studie LUCENT 2	Mirikizumab	Placebo	Mirikizumab vs. Placebo
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	OR p-Wert <sup>a</sup>
Überempfindlichkeitsreaktionen			
Unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (innerhalb von 24 Stunden nach der Administration)	7/389 (1,8)	2/192 (1,0)	1,74 0,725
Nicht-unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion <sup>d</sup>	27/389 (6,9)	5/192 (2,6)	2,79 0,033
Reaktion an der Injektionsstelle <sup>e</sup>	34/389 (8,7)	8/192 (4,2)	2,20 0,060
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse	0/389 (0,0)	1/192 (0,5)	0 0,330
Davon schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	0/389 (0,0)	1/192 (0,5)	0 0,330
Malignität	1/389 (0,3)	1/192 (0,5)	0,49 0,552
Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten			
Depression (ohne Suizidalität und Selbstverletzungen)	4/389 (1,0)	0/192 (0,0)	n. b. 0,308
Suizidalität	1/389 (0,3)	0/192 (0,0)	n. b. >0,999
<p>a: Exakter Test nach Fisher  b: Darstellung erfolgt gemäß Standardized MedDRA Queries (SMQ) Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber: Narrow terms  c: Narrow terms  d: Darstellung erfolgt gemäß SMQ Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit und Angioödem: Narrow terms  e: High Level Term (HLT)  HLT: High Level Term; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>			

Betrachtet man die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, so wurde in der Erhaltungsphase bis Woche 52 für 3,1% bzw. 2,1% der Patienten, die mit Mirikizumab bzw. Placebo behandelt wurden, ein hepatisches Ereignis berichtet.

Insgesamt erlitten 23,9% bzw. 22,9% der Patienten, die mit Mirikizumab bzw. Placebo behandelt wurden, innerhalb der Erhaltungsphase eine Infektion. Dabei hatten 0,8% bzw. 1,6% der Patienten eine schwerwiegende Infektion und 1,3% bzw. 0,0% der Patienten eine opportunistische Infektion.

Ein Anteil von 1,8% bzw. 1,0% der Patienten reagierte unmittelbar hypersensitiv auf die Verabreichung von Mirikizumab bzw. Placebo, während 6,9% bzw. 2,6% der Patienten eine nicht-unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion auf die Behandlung zeigten.

Während der Erhaltungsphase zeigten 8,7% bzw. 4,2% der Mirikizumab- bzw. Placebo-exponierten Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle.

Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die bis zum Ende der Erhaltungsphase bei Patienten in den Behandlungsarmen Mirikizumab bzw. Placebo auftraten, waren schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) mit 0,0% bzw. 0,5%, Malignität (0,3% bzw. 0,5%), Depression (ohne Suizidalität und Selbstverletzungen) (1,0% bzw. 0,0%) sowie Suizidalität (0,3% bzw. 0,0%).

*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.*

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurden für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet zwei relevante RCT (LUCENT 1 bzw. LUCENT 2) identifiziert, die als konsekutiv durchgeführte Studien in der Gesamtbetrachtung den vordefinierten Kriterien entsprachen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Für den Endpunkt Sicherheit sind darüber hinaus keine zusätzlichen Aspekte von Relevanz, die zu Einschränkungen der Übertragbarkeit führen würden. Zusammenfassend ist somit von einer Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Tabelle 4-67: 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 4-68 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 4-68: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben, ist im vorliegenden Dossier eine Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab gegenüber der ZVT auf Basis direkt vergleichender Studien oder adjustierter indirekter Vergleiche nicht möglich. Als bestverfügbare Evidenz zur Erörterung des medizinischen Zusatznutzens von Mirikizumab werden daher in diesem Dossier die Ergebnisse der zulassungsbegründenden placebokontrollierten LUCENT-Studien dargestellt. Da aufgrund des Vergleichs gegen Placebo eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT nicht möglich ist, wird auf eine ausführliche Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Um die Vergleichbarkeit der Resultate für Biologika-erfahrene und Biologika-naive Patienten zu evaluieren, werden die Ergebnisse der Analysen für die Subgruppe „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ (ja versus nein) supportiv dargestellt. Die Interaktionsterme dieser Subgruppe können in Anhang 4-G eingesehen werden.

Bei den vorliegenden LUCENT-Studien handelt es sich um zusammenhängende Studien, die konsekutiv durchgeführt wurden und für die daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

#### 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	Studienbericht	Einträge in Studienregistern	Publikationen
<b>LUCENT 1 (NCT03518086)</b>	(135)	ClinicalTrials.gov: NCT03518086 (119) ICTRP: CTRI/2018/10/015908 (120) EUCTR2017-003229-14-DE (122) JPRN-JapicCTI-184216 (123) EU-CTR: 2017-003229-14 (121)	(124, 125)
<b>LUCENT 2 (NCT03524092)</b>	(6)	ClinicalTrials.gov: NCT03524092 (128) ICTRP: JPRN-JapicCTI-184217 (126) EU-CTR: 2017-003238-96 (127)	(124, 125)

## 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 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-70: 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 4-71: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
	Nicht zutreffend.					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
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 4-75: 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 4-76: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
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 4-78: 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 4-79: 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.*

Die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab erfolgt anhand der zulassungsbegründenden LUCENT-Studien, bei denen es sich um placebokontrollierte Phase III-Studien handelt. Deren Methodik entspricht internationalen Standards evidenzbasierter Medizin und sie werden als bestverfügbare Evidenz zur Untersuchung des medizinischen Zusatznutzens von Mirikizumab herangezogen.

Die LUCENT-Studien wurden als multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelarmstudien durchgeführt, wobei die Studie LUCENT 2 die Erhaltungsphase abdeckt, die auf der vorgelagerten Induktionsstudie LUCENT 1 aufbaut. Beide Studien entsprechen der Evidenzstufe Ib (7). In den LUCENT-Studien wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa zulassungskonform mit Mirikizumab oder Placebo über einen Zeitraum von insgesamt 52 Wochen behandelt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab wird anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargelegt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte werden als hoch eingeschätzt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) und das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als niedrig bewertet (vgl. Abschnitt 4.3.1.3).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise somit grundsätzlich eine hohe Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, für alle diskutierten Endpunkte die Ableitung von „Hinweisen“ zu (8).

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

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

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erstzulassung des spezifischen Interleukin (IL)-23-Inhibitors Mirikizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Bei der Colitis ulcerosa (10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD-10]-Code K51) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die in Deutschland ca. 310.000-350.000 Frauen und Männer betrifft. Die Entzündung betrifft die Darmmukosa, wobei das Rektum regelhaft und weiter proximal gelegene Abschnitte des Dickdarms fakultativ betroffen sind bis hin zum Befall des gesamten Dickdarms (54, 136). Auslöser der Colitis ulcerosa sind unkontrollierte Immunreaktionen: entzündungsbedingt kommt es vermehrt zur Einwanderung von dendritischen Zellen, Makrophagen und Neutrophilen, welche die Synthese proinflammatorischer Zytokine, wie z. B. IL-23 fördern. In der Mukosa von Colitis ulcerosa-Patienten sind die IL-23-Level erhöht, wodurch die Differenzierung regulatorischer T-Zellen (Tregs) gehemmt ist (137, 138). Tregs regulieren im aktiven Zustand die Immunreaktionen. Durch die Hemmung der Differenzierung der Zellen fehlt dieser antiinflammatorische Aspekt bei an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten (137, 139).

Der Verlauf der Colitis ulcerosa zeichnet sich entweder durch kontinuierliche Entzündungsaktivität oder durch Phasen hoher entzündlicher Aktivität und Symptomlast, (sogenannte Schübe) sowie Phasen mit geringer Entzündungsaktivität in unregelmäßiger Abfolge aus (54, 136, 140, 141). Die Ätiologie und Pathogenese sind multifaktoriell. So spielen bei der Entstehung neben einer fehlgeleiteten Immunantwort, eine genetische Prädisposition, epitheliale Barriere-defekte und Umweltfaktoren eine Rolle (siehe hierzu auch Modul 3A) (54, 136).

Im Versorgungsalltag zeigt ein hoher Anteil der Colitis ulcerosa-Patienten ein Nicht-Ansprechen bzw. einen Wirkverlust auf aktuell verfügbare Therapieoptionen. So besteht durch dieses primäre oder sekundäre Therapieversagen trotz der aktuell verfügbaren Arzneimittel auch weiterhin ein erhöhter therapeutischer Bedarf. Bei der Behandlung mit aktuell zugelassenen und verfügbaren Therapieoptionen benötigt eine signifikante Anzahl an Patienten eine Dosis-escalation, um eine Symptomkontrolle zu erreichen, wodurch höhere Kosten zu Lasten der Krankenkassen verursacht werden. Zudem wird der Einsatz der bestehenden medikamentösen Optionen durch bestimmte Kontraindikationen und durch deren Nebenwirkungsprofile teils stark eingeschränkt. Dies verdeutlicht den hohen Bedarf insbesondere an Therapieoptionen mit neuartigen Wirkmechanismen, die weniger

Nebenwirkungen erzeugen und somit besser verträglich sind. Aktuell zugelassene und verfügbare Therapieoptionen sind aufgrund des häufig auftretenden Wirkverlusts nicht in der Lage, Krankheitssymptome, wie beispielsweise die sehr belastende Bowel Urgency, anhaltend zu kontrollieren. Somit braucht es neue Therapien, die nicht nur zu einer Remission der Erkrankung führen, sondern diese auch dauerhaft und ohne den wiederholten oder dauerhaften Einsatz von Kortikosteroiden erhalten können.

Mit der Zulassung von Mirikizumab steht erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, nun eine zusätzliche Therapieoption mit neuartigem Wirkmechanismus zur Verfügung, die im Hinblick auf die wichtigen und patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere die klinische Remission und die Remission der Bowel Urgency, hochwirksam ist. Für einen erheblichen Teil der Patienten resultiert die hohe Wirksamkeit der Therapie mit Mirikizumab in einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Darüber hinaus bietet Mirikizumab ein überaus günstiges Sicherheitsprofil.

Zur Nutzenbewertung werden die LUCENT-Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 herangezogen. Dabei handelt es sich um konsekutive multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Parallelarmstudien. Die beiden Studien bilden zusammen betrachtet die Induktions- und Erhaltungsphase der Mirikizumab-Therapie ab, wobei die Studie LUCENT 1 mit einer Studiendauer von 12 Wochen die Induktionsphase untersucht und die Studie LUCENT 2 mit einer Studiendauer von 40 Wochen die anschließende Erhaltungsphase abdeckt. Insgesamt betrug die Dauer der kontrollierten Behandlung mit Mirikizumab somit 52 Wochen. Patienten, die in der Induktionsstudie LUCENT 1 (Randomisierung auf Mirikizumab 300 mg i.v. oder Placebo im Verhältnis 3:1) auf Mirikizumab ansprachen, wurden zu Beginn der Studie LUCENT 2 im Verhältnis 2:1 re-randomisiert und erhielten 200 mg Mirikizumab subkutan oder Placebo. Patienten, die während der Erhaltungsphase das Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo verloren, erhielten 300 mg Mirikizumab (i.v.; unverblindet) im Zuge einer Reinduktion. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Patienten relevant, die in der Induktionsphase ein Ansprechen auf Mirikizumab gezeigt hatten und re-randomisiert wurden. Patienten, die in der Induktionsphase kein Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo zeigten, und eine erweiterte Induktionstherapie erhielten sowie solche, die nur ein Ansprechen auf Placebo zeigten, wurden im Zuge der Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA eine Aufteilung der zu bewertenden Patientenpopulation in die beiden Teilpopulationen Erwachsene, die entweder auf eine konventionelle Therapie (Teilpopulation A) oder ein Biologikum (Teilpopulation B) unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben, vorgenommen. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie LUCENT 2, welche die Ergebnisse über die Induktions- und Erhaltungsphase abbilden, zur Ableitung des Zusatznutzens von Mirikizumab als adäquat angesehen, da die Subgruppenanalyse „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ (ja versus nein) keine Hinweise auf Unterschiede des Behandlungseffekts zwischen den Teilpopulationen liefert.

### Zusammenfassung des Zusatznutzens

Die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der LUCENT-Studien zum medizinischen Nutzen von Mirikizumab werden in Tabelle 4-80 zusammengefasst. Im Anschluss werden diese Ergebnisse sowie weitere Aspekte im Hinblick auf den daraus für die Patienten resultierenden Zusatznutzen diskutiert.

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der Ergebnisse der LUCENT-Studien zum medizinischen Nutzen von Mirikizumab (Woche 52 der kontinuierlichen Therapie)

Studie Zielgröße Endpunkt		Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>		
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle <sup>b</sup>		OR 0,00 0,330
<b>Morbidität</b>		
Klinische Remission anhand des modifizierten Mayo- Scores	Anteil der Patienten mit klinischer Remission	RR 1,92 [1,46; 2,51] <0,001
	Anteil der Patienten mit weitgehender Normalisierung der Stuhlfrequenz	RR 1,66 [1,40; 1,97] <0,001
	Anteil der Patienten mit Remission rektaler Blutungen	RR 1,58 [1,36; 1,85] <0,001
	Anteil der Patienten mit endoskopischer Remission	RR 1,98 [1,55; 2,52] <0,001
Anteil der Patienten mit dauerhafter symptomatischer Remission		RR 1,81 [1,42; 2,30] <0,001
Anteil der Patienten mit kortikosteroidfreier Remission		RR 1,96 [1,46; 2,64] <0,001
Anteil der Patienten mit histologisch-endoskopischer mukosaler Remission (HEMR)		RR 1,90 [1,41; 2,55] <0,001
Anteil der Patienten mit Remission der Bowel Urgency anhand der Bowel Urgency numerischen Ratingskala (NRS)		RR 1,71 [1,30; 2,27] <0,001

Studie Zielgröße Endpunkt		Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>		
Anteil der Patienten mit $\geq 30\%$ -Verbesserung abdomineller Schmerzen anhand der abdominelle Schmerzen NRS		RR 1,57 [1,32; 1,87] <0,001
Veränderung der Fatigue gegenüber Baseline anhand der Fatigue NRS		MWD -1,10 [-1,53; -0,67] <0,001
Gesundheitszustand	Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung gegenüber Baseline anhand des WPAI:UC	MWD -10,65 [-15,26; -6,04] <0,001
	Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline	MWD 11,33 [8,15; 14,51] <0,001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Anteil der Patienten mit Remission anhand des IBDQ		RR 1,66 [1,39; 1,98] <0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36	Veränderung der physischen Komponente des SF-36 (PCS) gegenüber Baseline	MWD 2,30 [1,12; 3,49] <0,001
	Veränderung der mentalen Komponente des SF-36 (MCS) gegenüber Baseline	MWD 1,48 [0,13; 2,82] 0,031
<b>Sicherheit</b>		
Gesamtraten		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades		OR 0,83 0,352
Unerwünschte Ereignisse leichten Schweregrades		OR k. A. k. A.
Unerwünschte Ereignisse moderaten Schweregrades		OR k. A. k. A.
Unerwünschte Ereignisse schweren Schweregrades		OR 0,64 0,303
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		OR 0,41 0,023

Studie Zielgröße Endpunkt	Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>	
Unerwünschte Ereignisse die zum Behandlungsabbruch führten	OR 0,17 <0,001
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	
Hepatische Ereignisse <sup>c</sup>	OR 1,50 0,597
Infektionen	OR 1,06 0,836
Opportunistische Infektionen <sup>d</sup>	OR n. b. 0,177
Schwerwiegende Infektionen	OR 0,49 0,402
Überempfindlichkeitsreaktionen	
Unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (innerhalb von 24 Stunden nach der Administration)	OR 1,74 0,725
Nicht-unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion <sup>e</sup>	OR 2,79 0,033
Reaktion an der Injektionsstelle <sup>f</sup>	OR 2,20 0,060
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse	OR 0 0,330
Davon schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	OR 0 0,330
Malignität	OR 0,49 0,552
Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten	

Studie Zielgröße Endpunkt	Vergleich Mirikizumab gegenüber Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
<b>LUCENT 1/LUCENT 2<sup>a</sup></b>	
Depression (ohne Suizidalität und Selbstverletzungen)	OR n. b. 0,308
Suizidalität	OR n. b. >0,999
<p>a: Aufgrund des konsekutiven Studiendesigns beziehen sich die Ergebnisse der Dimensionen Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität auch auf die Induktionsphase (LUCENT 1), während die Ergebnisse der Dimensionen Mortalität und Sicherheit ausschließlich die Erhaltungsphase (LUCENT 2) abbilden.</p> <p>b: Während der Erhaltungsphase trat lediglich ein Todesfall im Placebo-Arm auf.</p> <p>c: Darstellung erfolgt gemäß Standardized MedDRA Queries (SMQ) Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber: Narrow terms</p> <p>d: Narrow terms</p> <p>e: Darstellung erfolgt gemäß SMQ Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit und Angioödem: Narrow terms</p> <p>f: High Level Term (HLT)</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; HLT: High Level Term; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; MCS: Mental Health Component Summary Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: Nicht berechenbar; NRS: Numerische Ratingskala; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Health Component Summary Score; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SMQ: Standardised MedDRA Queries; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:UC: Work Productivity and Activity Questionnaire:Ulcerative Colitis</p>	

## Mortalität

Aufgrund der geringen Mortalitätsrate chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist die Erfassung als eigenständiger Endpunkt in zulassungsbegründenden Studien nicht gebräuchlich. Der Endpunkt wurde daher als „Todesfälle“ im Zuge der unerwünschten Ereignisse erfasst.

Während der Erhaltungsphase verstarb ein Patient im Placebo-Arm als Folge einer COVID-19-Infektion. Im Mirikizumab-Arm kam es zu keinen Todesfällen.

### *Fazit zur Nutzendimension Mortalität*

Ein Nutzen von Mirikizumab gegenüber Placebo ist in der Nutzendimension Mortalität nicht belegt.

## Morbidität

Der medizinische Nutzen von Mirikizumab in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte klinische Remission (klinische Remission anhand des modifizierten Mayo-Scores, weitgehende Normalisierung der Stuhlfrequenz, Remission rektaler Blutungen, endoskopische Remission), dauerhafte symptomatische Remission, kortikosteroidfreie Remission, histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR), Remission der Bowel

Urgency, Verbesserung abdomineller Schmerzen, Veränderung der Fatigue gegenüber Baseline und Gesundheitszustand (Aktivitätsbeeinträchtigung [WPAI:UC], EQ-5D VAS) bewertet.

### ***Klinische Remission***

Die klinische Remission stellt das vorrangige Behandlungsziel in der Therapie der Colitis ulcerosa dar (23). Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie der Colitis ulcerosa bedeutet sie für die Patienten eine deutliche Reduktion der Krankheitsaktivität und der damit verbundenen Symptome rektale Blutungen und erhöhte Stuhlfrequenz. Da hierdurch die Lebensqualität der Patienten stark verbessert wird, stellt eine klinische Remission ein bedeutsames und unmittelbar patientenrelevantes Wirksamkeitskriterium dar (24-28).

Die Parameter der klinischen Remission werden über die Subskalen Stuhlfrequenz, rektale Blutung und endoskopischer Befund des etablierten modifizierten Mayo-Scores zur Bestimmung der Krankheitsaktivität abgebildet (17, 21, 29). Dieser gilt als Standardinstrument zur Erfassung der klinischen und endoskopischen Aktivität der Colitis ulcerosa (1, 21). Für die klinische Remission anhand des modifizierten Mayo-Scores (**Anteil der Patienten mit klinischer Remission**) zeigte sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,92 [1,46; 2,51],  $p < 0,001$ ). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 49,9% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in klinischer Remission. Im Vergleich zu Placebo ist die Wahrscheinlichkeit eine klinische Remission zu erreichen, für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 92% erhöht, was die Wirksamkeit von Mirikizumab im Hinblick auf das Erreichen und langfristige Erhalten einer klinischen Remission demonstriert. Dies bedeutet für die betroffenen Colitis ulcerosa-Patienten eine patientenrelevante, bedeutende Linderung oder sogar Freiheit von belastenden Krankheitssymptomen.

Eine erhöhte **Stuhlfrequenz** stellt eines der primären Symptome einer aktiven Colitis ulcerosa dar und korreliert mit verstärkter Bowel Urgency und Diarrhö (41). Zudem führt eine erhöhte Stuhlfrequenz zu hoher physischer und psychischer Belastung (26) der Patienten und bedeutet starke Einschränkungen des Alltags und der Lebensqualität (42, 44, 46, 142, 143). Somit ist eine Verringerung der Stuhlfrequenz im Zuge des Erreichens einer klinischen Remission sehr bedeutsam für die Patienten (1, 23). Die Stuhlfrequenz wird im Rahmen des Mayo-Scores von Patienten selbst berichtet, was die Patientenrelevanz des Endpunktes unterstützt. Auch der G-BA bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunktes Stuhlfrequenz (3). In den LUCENT-Studien zeigte sich für den Anteil der Patienten mit **weitgehender Normalisierung der Stuhlfrequenz** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,66 [1,40; 1,97],  $p < 0,001$ ). Zu Woche 52 der Erhaltungsphase erreichten 75,1% der mit Mirikizumab behandelten Patienten Werte für die Subskala Stuhlfrequenz, die dem Teilkriterium einer symptomatischen Remission entsprechen. Da die Wahrscheinlichkeit einer weitgehenden Normalisierung der Stuhlfrequenz unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo um 66% erhöht ist, zeigen diese Ergebnisse deutlich den positiven therapeutischen Effekt von Mirikizumab, insbesondere im Hinblick auf die Linderung der klinischen Hauptsymptomatik, welche die Patienten im Alltag schwer belastet und einschränkt.

Bei 18% der Colitis ulcerosa-Patienten führen Blutbeimengungen im Stuhl zu einer Anämie (144, 145), welche eine Fatigue sowie bei längerem Persistieren auch weitere, teils schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen bis hin zu einem Multiorganversagen zur Folge haben kann (146). Rektale Blutungen können teilweise auch massiv auftreten und eine Notfall-Operation erforderlich machen (1). Sie sind durch die Patienten direkt observierbar und dadurch psychisch stark belastend. Eine Verbesserung verringert somit auch die psychische Belastung des Patienten, was sich positiv auf die Lebensqualität auswirken kann. Daher stuft der G-BA die Erfassung von rektalen Blutungen auch als patientenrelevanten Endpunkt ein (3). Für den Anteil der Patienten mit einer **Remission rektaler Blutungen** zeigte sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,58 [1,36; 1,85],  $p < 0,001$ ). 79,7% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, erreichten anhand der im Rahmen des modifizierten Mayo-Scores erfassten Subskala rektale Blutungen zu Woche 52 der Erhaltungsphase eine Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine Remission der rektalen Blutungen zu erzielen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab um 58% im Vergleich zur Placebo-Gabe erhöht.

Zur Beurteilung der klinischen Remission und somit des Therapieerfolges empfehlen EMA und Leitlinien zusätzlich eine endoskopische Erfassung (1, 9, 23, 37-39). Während die Endpunkte Stuhlfrequenz und rektale Blutungen die vom Patienten selbst berichtete Symptomatik erfassen, wird mit dem Endpunkt der endoskopischen Remission auch die von einem Arzt ermittelte endoskopische Entzündungsaktivität berücksichtigt. Die Verbesserung der Entzündungsaktivität und somit das Abheilen der Darmmukosa ist ein essenzielles Kriterium, um eine langfristige Remission sicherzustellen und ist mit einem günstigeren klinischen Ausgang assoziiert (1, 37). Da eine anhaltende Entzündung der Mukosa das Risiko für eine Hospitalisierung sowie erneute Schübe erhöht (37), ist eine Verbesserung der Entzündungsaktivität als patientenrelevant zu betrachten. In den LUCENT-Studien zeigte sich für den Anteil der Patienten mit **endoskopischer Remission** ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,98 [1,55; 2,52],  $p < 0,001$ ). Auf der Endoskopie-Subskala des modifizierten Mayo-Scores erlangten zu Woche 52 der Erhaltungsphase 58,6% der mit Mirikizumab behandelten Patienten eine endoskopische Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine endoskopische Remission zu erreichen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo um 98% erhöht.

### ***Dauerhafte symptomatische Remission***

Durch den chronisch-persistenten Charakter der Colitis ulcerosa leiden Patienten lebenslang an der Erkrankung. Daher ist das übergeordnete Ziel jeder Colitis ulcerosa-Therapie nicht nur das Erreichen, sondern insbesondere das langfristige Erhalten einer klinischen Remission, welches eine anhaltende symptomatische Remission einschließt (1, 9, 23, 37-39). Die dauerhafte symptomatische Remission wurde ausschließlich anhand der patientenberichteten Subskalen des modifizierten Mayo-Scores beurteilt, somit ist dieser Endpunkt von besonderer Patientenrelevanz. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts wurde auch vom G-BA anerkannt (3). Für den Anteil der Patienten mit **dauerhafter symptomatischer Remission** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,81 [1,42; 2,30],  $p < 0,001$ ). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 69,7% der Patienten, die

mit Mirikizumab behandelt wurden, in dauerhafter symptomatischer Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine dauerhafte symptomatische Remission zu erreichen, ist für Mirikizumab-behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo um 81% erhöht.

### ***Kortikosteroidfreie Remission***

Eine Kortikosteroid-Therapie zählt zu den Standardtherapien bei schweren Schüben der Colitis ulcerosa (1). Kortikosteroide erhöhen jedoch das Risiko für (opportunistische) Infektionen und sind, insbesondere bei langfristiger systemischer Therapie, mit zahlreichen weiteren schweren Nebenwirkungen verbunden (1, 9, 37, 39, 147, 148). Weiterhin wirkt sich eine längerfristige Kortikosteroid-Therapie negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus (53). Das Erreichen einer Kortikosteroid-Freiheit stellt folglich ein zentrales, patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Anteil der Patienten mit **kortikosteroidfreier Remission** zeigte sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,96 [1,46; 2,64],  $p < 0,001$ ). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 44,9% der mit Mirikizumab behandelten Patienten in kortikosteroidfreier Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine kortikosteroidfreie Remission zu erreichen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo um 96% erhöht.

### ***Histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR)***

Die endoskopisch und histologisch bestätigte Abheilung der Mukosa wirkt stark prognoseverbessernd, da sie mit einer geringeren Rate an Schüben, Hospitalisierungen und Kolektomien assoziiert ist und das Risiko für die Entwicklung kolorektaler Karzinome reduziert (63-65, 149-151). Die Erfassung histologisch-endoskopischer Parameter wird unter anderem von der EMA sowie in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen und ist von hoher Patientenrelevanz (1, 9). Für den Anteil der Patienten mit **histologisch-endoskopischer mukosaler Remission (HEMR)** ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,90 [1,41; 2,55],  $p < 0,001$ ). Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erzielten 43,3% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, eine histologisch-endoskopische mukosale Remission. Die Wahrscheinlichkeit eine histologisch-endoskopische mukosale Remission zu erreichen, ist für Patienten unter Mirikizumab-Therapie um 90% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

### ***Remission der Bowel Urgency***

Die Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) sowie eine daraus resultierende Stuhlinkontinenz stellt eines der von Patienten und Ärzten als am meisten belastend angesehenen (69), jedoch gleichzeitig unterschätzten Symptome der Colitis ulcerosa dar. Auslöser für die Bowel Urgency, die über 80% der Patienten betrifft (28, 72, 152, 153), ist die Entzündung der Darmmukosa bzw. deren unzureichende Heilung im Zuge einer Therapie (41). Der nicht mit Stuhlfrequenz oder Diarrhö gleichzusetzende imperative Stuhldrang schränkt den Alltag und die tägliche Arbeit sowie die Lebensqualität der Betroffenen erheblich ein (41, 79). So verzichten die Patienten auf körperliche Aktivität, sind nicht mehr fähig den Arbeitsweg auf sich zu nehmen und sind häufig mit Gefühlen wie Panik, Verzweiflung und Verlegenheit konfrontiert (154-156). Demzufolge korreliert das Ausbleiben von Bowel Urgency deutlich mit

einer verbesserten Lebensqualität (70). Der Endpunkt der Bowel Urgency wird von Patienten selbst berichtet und ist somit von höchster Patientenrelevanz. Auch die FDA empfiehlt in ihren Richtlinien die Erfassung der Bowel Urgency als patientenberichteten Endpunkt zur Bewertung eines Ansprechens auf die Studienmedikation (16). Vom G-BA wird die Bowel Urgency ebenfalls als patientenrelevant anerkannt (3). Für den Anteil der Patienten mit **Remission der Bowel Urgency** (ermittelt anhand der numerischen Ratingskala Bowel Urgency [0–10]) ergab sich in den LUCENT-Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,71 [1,30; 2,27],  $p < 0,001$ ). Unter den Patienten, die zu Induktionsbaseline einen Bowel Urgency Wert von  $\geq 3$  hatten, erreichten 42,9% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, Werte einer Remission ( $\leq 1$ ). Die Wahrscheinlichkeit eine Remission der Bowel Urgency zu erzielen, ist unter Therapie mit Mirikizumab im Vergleich zur Placebo-Gabe um 71% erhöht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Bowel Urgency verdeutlichen den positiven therapeutischen Effekt von Mirikizumab, insbesondere da für bislang verfügbare Therapieoptionen eine Verbesserung der Bowel Urgency nicht mittels validierter Skalen in klinischen Studien untersucht wurde.

### ***Verbesserung abdomineller Schmerzen***

Mehr als 50% der Colitis ulcerosa-Patienten sind von schmerzhaften abdominellen Krämpfen betroffen (81). Diese werden neben einer Stuhlinkontinenz von Patienten zu den am stärksten belastenden Symptomen gezählt (69). In der Folge kommt es zu einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität (82-84). Der Endpunkt abdominelle Schmerzen wird über eine numerische Ratingskala durch Patienten selbst berichtet und ist daher von erheblicher Patientenrelevanz. Auch der G-BA erkennt die Patientenrelevanz von abdominellen Schmerzen an (3). Für den Anteil der Patienten mit einer  **$\geq 30\%$  Verbesserung abdomineller Schmerzen** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,57 [1,32; 1,87],  $p < 0,001$ ). Zu Woche 52 der Erhaltungsphase erreichten 76,2% der mit Mirikizumab behandelten Patienten, die zu Induktionsbaseline einen Wert auf der Skala für abdominelle Schmerzen von  $\geq 3$  hatten, eine Reduktion abdomineller Schmerzen um mindestens 30%. Die Wahrscheinlichkeit eine mindestens 30%-Verbesserung der abdominellen Schmerzen zu erlangen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab um 57% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

### ***Veränderung der Fatigue gegenüber Baseline***

Neben abdominellen Schmerzen oder der Bowel Urgency ist die Fatigue ebenfalls ein häufig auftretendes Symptom bei Colitis ulcerosa-Patienten (89). Auch dieses Symptom hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten (92, 93). Die Ausprägung der Fatigue im Therapieverlauf wird durch die Patienten selbst eingeschätzt, wodurch die Patientenrelevanz dieses Endpunktes gewährleistet ist. Die Patientenrelevanz von Fatigue wird zudem von Leitlinien zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bestätigt (38, 94) und auch vom G-BA anerkannt (3). Für die Veränderung der **Fatigue gegenüber Baseline** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (MWD [95%-KI]: -1,10 [-1,53; -0,67],  $p < 0,001$ ). Auf der numerischen Ratingskala Fatigue von 0-10 betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Mirikizumab-Arm -2,69 (0,15).

### ***Gesundheitszustand***

Die vorgenannten Endpunkte werden durch Instrumente wie den modifizierten Mayo-Score oder numerische Ratingskalen erfasst. Um den Einfluss der Symptome auf das tägliche Leben beurteilen zu können, werden validierte Fragebögen wie der WPAI:UC genutzt. Der **WPAI:UC** wird herangezogen, um Beeinträchtigungen auf Arbeitsleben und Alltag der Patienten abzubilden. Die über Frage 6 des WPAI:UC erfasste Beeinträchtigung der Alltagsaktivität wird vom G-BA als patientenrelevant anerkannt. Durch die patientenberichtete Erfassung wird die Patientenrelevanz noch unterstrichen. Für die **Veränderung der Aktivitätsbeeinträchtigung gegenüber Baseline** anhand des WPAI:UC zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (MWD [95%-KI]: -10,65 [-15,26; -6,04],  $p < 0,001$ ). Mit Mirikizumab behandelte Patienten schätzten die Verringerung der Aktivitätsbeeinträchtigung durch Colitis ulcerosa zum Ende der Erhaltungsphase folglich als größer ein als Patienten im Placebo-Arm. Für die Aktivitätsbeeinträchtigung bestimmt anhand Frage 6 des WPAI:UC betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Mirikizumab-Arm -31,74 (1,56).

Der EQ-5D ist ein als valide anerkanntes Standardinstrument zur Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes in fünf Dimensionen. Die visuelle Analogskala des EQ-5D zur Bewertung des globalen Gesundheitszustandes (**EQ-5D VAS**) umfasst eine Skala von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand). Der Behandlungserfolg bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes wird dabei durch die Patienten selbst anhand der VAS erfasst, was die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unterstreicht. Der EQ-5D VAS wird auch vom G-BA als patientenrelevant erachtet (3). Für die **Veränderung des globalen Gesundheitszustandes gegenüber Baseline** anhand der EQ-5D VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (MWD [95%-KI]: 11,33 [8,15; 14,51],  $p < 0,001$ ). Mit Mirikizumab behandelte Patienten schätzen die Verbesserung ihres globalen Gesundheitszustandes zu Woche 52 folglich höher ein als mit Placebo behandelte Patienten. Auf der visuellen Analogskala des EQ-5D (0-100) betrug die Veränderung (Standardfehler) zu Woche 52 gegenüber Baseline für den Mirikizumab-Arm 20,11 (1,10).

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen sowohl anhand der Frage 6 des WPAI:UC als auch der EQ-5D VAS, lässt sich mit den zuvor gezeigten Linderung der Symptome, wie beispielsweise der Bowel Urgency, erklären und zeigt deutlich, dass der Einsatz von Mirikizumab von Vorteil für die Patienten ist.

### ***Fazit zur Nutzendimension Morbidität***

Zusammenfassend konnte für alle patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimension Morbidität ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Placebo gezeigt werden. Folglich besteht in der Nutzendimension Morbidität ein deutlicher, therapeutisch relevanter Nutzen von Mirikizumab.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

An Colitis ulcerosa erkrankte Patienten erfahren aufgrund der beschriebenen Symptome eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Neben den körperlichen Beschwerden, welche die Patienten erleiden, sind besonders auch die Einschränkungen des alltäglichen Lebens, die mit der Symptomatik der Colitis ulcerosa einhergehen, belastend für die Patienten. Die Lebensqualität von Patienten zählt gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV sowie nach Ansicht des IQWiG zu den patientenrelevanten Zielgrößen und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (8). Der medizinische Nutzen von Mirikizumab in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe der Endpunkte Remission anhand des IBDQ sowie anhand des SF-36 (physische Komponente [PCS] und mentale Komponente [MCS]) bewertet.

#### ***Remission anhand des IBDQ***

Der für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen spezifische IBDQ ist ein etablierter und als valide eingestufte Fragebogen, dessen Anwendung u. a. von der EMA empfohlen wird (9, 21). Anhand des IBDQ wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten selbst eingeschätzt. Die Patientenrelevanz des IBDQ wurde durch den G-BA bestätigt (3). Für die **Remission anhand des IBDQ** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (RR [95%-KI]: 1,66 [1,39; 1,98], OR [95%-KI]: 3,54 [2,40; 5,23],  $p < 0,001$ ). Der Anteil an Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von mindestens 170 Punkten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 betrug für Patienten im Mirikizumab-Arm 72,3%. Die Wahrscheinlichkeit eine Remission gemessen anhand des IBDQ-Fragebogens zu erreichen, ist für Patienten unter Therapie mit Mirikizumab um 66% erhöht im Vergleich zur Placebo-Gabe.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36***

Der SF-36 stellt das weltweit am häufigsten in klinischen Studien eingesetzte generische Instrument zur Erfassung der patientenbeurteilten gesundheitsspezifischen Lebensqualität dar (109). Auch der G-BA empfahl im Rahmen der Beratung zur Nutzenbewertung die Erfassung der allgemeinen gesundheitsspezifischen Lebensqualität mittels eines generischen Fragebogens, bevorzugt anhand des SF-36 (3).

Der SF-36 bildet sowohl physische als auch psychische/mentale Komponenten allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität ab. Im Folgenden sind die Ergebnisse zum SF-36 mit den zugehörigen Effektmaßen (MWD [95%-KI]) aufgeführt:

- Veränderung der **physischen Komponente des SF-36 (PCS)** gegenüber Baseline (Mirikizumab versus Placebo): 2,30 [1,12; 3,49],  $p < 0,001$
- Veränderung der **mentalen Komponente des SF-36 (MCS)** gegenüber Baseline (Mirikizumab versus Placebo): 1,48 [0,13; 2,82],  $p = 0,031$

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 schätzten mit Mirikizumab behandelte Patienten die Verbesserung ihrer physischen und mentalen Verfassung statistisch signifikant größer ein als Patienten, die Placebo erhielten. Für den Summenscore des PCS lag die Veränderung

(Standardfehler) gegenüber Baseline bei 8,97 (0,41) für Patienten, die Mirikizumab erhielten. Für den Summenscore des MCS betrug die Veränderung (Standardfehler) gegenüber Baseline 7,02 (0,47) für den Mirikizumab-Arm. Dies unterstreicht den bemerkenswerten Effekt von Mirikizumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

### ***Fazit zur Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Sowohl im Rahmen des IBDQ als auch des SF-36 zeigte Mirikizumab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo. Diese Ergebnisse heben die signifikant verbesserte Lebensqualität der mit Mirikizumab behandelten Patienten hervor. Zusammenfassend besteht auch in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein deutlicher therapeutischer Nutzen durch Mirikizumab.

### **Sicherheit**

Eine Vermeidung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist aus diesem Grund als unbedingt patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (8). Im Rahmen der Nutzenbewertung wird dabei auf unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades und unterteilt nach Schweregraden), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen eingegangen. Zudem werden die im Prüfplan präspezifizierten UESI hepatische Ereignisse, Infektionen (inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen), Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, Malignität sowie Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten dargestellt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse für die Erhaltungsphase zum Zeitpunkt Woche 52 dargelegt.

### ***Gesamtraten***

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades war in der Studie LUCENT 2 zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase 64,5% der Patienten im Behandlungsarm Mirikizumab und 68,8% der Patienten im Vergleichsarm Placebo ein unerwünschtes Ereignis (OR=0,83; p=0,352). Davon waren 38,0% (Mirikizumab) bzw. 37,0% (Placebo) unerwünschte Ereignisse leichten Schweregrades, 22,4% bzw. 25,5% moderaten Schweregrades und 4,1% bzw. 6,3% schweren Schweregrades. Weiterhin waren 3,3% bzw. 7,8% der unerwünschten Ereignisse schwerwiegend und in 1,5% bzw. 8,3% der mit Mirikizumab bzw. Placebo behandelten Patienten kam es zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch für Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab (OR=0,41; p=0,023; OR=0,17; p<0,001).

### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Zum Ende der Erhaltungsphase hatten 3,1% der mit Mirikizumab bzw. 2,1% der mit Placebo behandelten Patienten ein hepatisches Ereignis. Unter Behandlung mit Mirikizumab war das

Risiko des Auftretens eines hepatischen Ereignisses demzufolge vergleichbar zu dem unter Placebo-Behandlung.

Innerhalb der Erhaltungsphase erlitten 23,9% bzw. 22,9% der Patienten, die mit Mirikizumab bzw. Placebo behandelt wurden, eine Infektion. 0,8% bzw. 1,6% der Patienten hatten eine schwerwiegende Infektion und 1,3% bzw. 0,0% der Patienten eine opportunistische Infektion. Mirikizumab erhöht also, anders als einige aktuell verfügbare Therapieoptionen, nicht das Risiko für Infektionen allgemein, schwerwiegende Infektionen oder opportunistische Infektionen. Keine der im Mirikizumab-Arm beobachteten opportunistischen Infektionen (n=5: n=4 Herpes Zoster, n=1 orale Candidose [nicht beschränkt auf die Zunge]) führte zum Therapieabbruch. Ein Anteil von 1,8% bzw. 1,0% der Patienten zeigte eine unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Mirikizumab oder Placebo, während 6,9% bzw. 2,6% mit einer nicht-unmittelbaren Überempfindlichkeitsreaktion auf die Behandlung reagierten. Eine Reaktion an der Injektionsstelle zeigten 8,7% bzw. 4,2% der Mirikizumab bzw. Placebo exponierten Patienten. Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, hatten gegenüber der Therapie mit Placebo somit ein vergleichbares Risiko für eine unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion bzw. eine Reaktion an der Injektionsstelle. Im Vergleich zu Placebo war unter der Therapie mit dem aktiven Wirkstoff Mirikizumab das Risiko erhöht, eine nicht-unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion zu erleiden. Keines der hierbei beobachteten Ereignisse unter Mirikizumab-Behandlung wurde jedoch als schwerwiegend eingeschätzt und lediglich in einem Fall kam es zum Behandlungsabbruch.

Weitere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, die bis zum Ende der Erhaltungsphase auftraten, waren schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) mit einer Häufigkeit von 0,0% bzw. 0,5%, Malignität (0,3% bzw. 0,5%), Depression (ohne Suizidalität und Selbstverletzungen) (1,0% bzw. 0,0%) sowie Suizidalität (0,3% bzw. 0,0%). Diese Ergebnisse demonstrieren, dass Mirikizumab das Risiko für Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse und das Risiko, eine Malignität zu entwickeln, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Auch auf die psychische Gesundheit hat Mirikizumab keinen negativen Einfluss, das Auftreten von Depressionen oder Suizidalität ist gegenüber der Behandlung mit Placebo vergleichbar. Das UESI Suizidalität trat bei einem mit Mirikizumab behandelten Patienten auf. Es handelte sich hier um einen Suizid-Versuch eines Patienten, der bereits in der Krankengeschichte depressive Episoden und Suizid-Versuche aufwies. Das Ereignis wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehend bewertet und führte nicht zum Abbruch der Therapie.

### ***Fazit zur Nutzendimension Sicherheit***

Bei der Bewertung des Sicherheitsprofils von Mirikizumab ist zu beachten, dass hier die Sicherheit und Verträglichkeit eines aktiven, hochwirksamen Wirkstoffes gegenüber Placebo verglichen wird. Hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen über alle betrachteten Kategorien der Sicherheit hinweg, lässt sich generell ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Mirikizumab gegenüber Placebo ableiten. Bei spezifischer Betrachtung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie von Behandlungsabbrüchen aufgrund von

unerwünschten Ereignissen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Mirikizumab im Vergleich zu Placebo.

### **Gesamtfazit zum Zusatznutzen**

Trotz zugelassener Therapieoptionen besteht weiterhin ein hoher Bedarf an wirksamen und sicheren medikamentösen Behandlungsalternativen für Colitis ulcerosa-Patienten. Es existieren zahlreiche Einschränkungen, die den Einsatz der bisher verfügbaren Medikamente bei dieser chronischen und lebenslang bestehenden Erkrankung limitieren: primäres oder sekundäres Therapieversagen, Kontraindikationen sowie die Nebenwirkungsprofile der verfügbaren Substanzen. Oftmals bleibt als letzte Therapieoption nur eine Kolektomie als chirurgische Intervention, welche wiederum mit physischen und psychischen Problemen einhergeht und die Lebensqualität einschränkt. Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen ist somit eine Erweiterung des Repertoires medikamentöser Therapien essenziell für Colitis ulcerosa-Patienten.

Als vorrangige Therapieziele bei Colitis ulcerosa werden das schnelle Erreichen einer klinischen Remission und die Erhaltung einer langfristigen kortikosteroidfreien klinischen und endoskopischen Remission angesehen. Diese relevanten Therapieziele werden durch die beiden LUCENT-Studien mit hoher Ergebnissicherheit abgedeckt und können mit Mirikizumab erfolgreich adressiert werden: Durch die Therapie mit Mirikizumab kann eine klinische Remission sowie auch deren Erhaltung bei einem erheblichen Anteil der Patienten erreicht werden, bei einem mit Placebo vergleichbaren Sicherheitsprofil.

So war unter der Behandlung mit Mirikizumab der Anteil der Patienten mit klinischer Remission im Vergleich zur Placebo-Behandlung signifikant erhöht. Auch für den Anteil der Patienten mit dauerhafter symptomatischer Remission zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab. Dies ist insofern von großer Relevanz, da aktuell zugelassene und verfügbare Therapieoptionen häufig nicht dauerhaft wirksam sind. Ebenfalls von hoher Patientenrelevanz ist das Erreichen einer kortikosteroidfreien Remission, da diese mit einer Reduktion zahlreicher schwerer Nebenwirkungen sowie einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht. Auch hier konnte Mirikizumab gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung erzielen. Des Weiteren ergab sich für den Anteil der Patienten mit histologisch-endoskopischer mukosaler Remission (HEMR) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirikizumab. Dieser Vorteil ist von großer Bedeutung, da sich Patienten mit einer sogenannten tiefen – klinischen und histologisch-endoskopischen – Remission bzw. Mukosaheilung länger in Remission befinden und seltener Komplikationen wie Kolektomien oder Hospitalisierungen aufweisen. Diese Zusammenhänge unterstreichen den dringenden Bedarf an Therapien, die eine endoskopisch und histologisch bestätigte Remission erzielen und auch erhalten können. Die LUCENT-Studien belegen die Wirksamkeit von Mirikizumab bezüglich der genannten Parameter.

Die Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) sowie eine daraus resultierende Stuhlinkontinenz stellt sowohl aus Sicht der Patienten als auch der Ärzte eines der am meisten beeinträchtigenden Symptome der Colitis ulcerosa dar. Sie bedeutet eine immense psychische Belastung für die

Betroffenen und schränkt sowohl deren Alltag als auch die Lebensqualität stark ein. Für die Mehrzahl der bisher verfügbaren Therapieoptionen wurde die Bowel Urgency in den Zulassungsstudien nicht systematisch erfasst. Mit Mirikizumab steht den Patienten nun erstmals eine Therapieoption zur Verfügung, die nachweislich anhand validierter Instrumente zur Verbesserung dieses Symptoms beiträgt. Unter Therapie mit Mirikizumab erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patienten eine Remission der Bowel Urgency. Bislang wurde ein derartiger Effekt noch nicht mittels validierter Skalen gezeigt. Weitere für Patienten sehr belastende Symptome, die mit einer Colitis ulcerosa-Erkrankung einhergehen, stellen abdominelle Schmerzen und Fatigue dar. Auch hier konnte die Behandlung mit Mirikizumab signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo erzielen. Mirikizumab kann also den dringenden therapeutischen Bedarf nach einer Medikation, die eine deutliche Besserung oder sogar anhaltende Remission belastender Symptome wie der Bowel Urgency, abdomineller Schmerzen oder Fatigue ermöglicht, erfüllen.

Die Reduktion der krankheitsbedingten Symptome spiegelt sich auch in der erzielten Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen anhand des WPAI:UC und der EQ-5D VAS wider. Dies unterstreicht den bemerkenswerten patientenrelevanten Vorteil von Mirikizumab. Auch hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Fragebögen IBDQ und SF-36, ergibt sich eine deutliche Verbesserung durch die Behandlung mit Mirikizumab. Dies ist von hoher Relevanz für Colitis ulcerosa-Patienten, da Mirikizumab folglich die aufgrund der beschriebenen Symptomatik erheblich beeinträchtigte Lebensqualität zu verbessern vermag.

Die Behandlung mit Mirikizumab ist zudem sicher und gut verträglich, was sich unter anderem in dem sehr geringen Anteil an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Behandlungsabbrüchen äußert. Das günstige Sicherheitsprofil von Mirikizumab zeigt sich insbesondere dadurch, dass, anders als bei einigen verfügbaren Therapieoptionen, das Risiko für schwerwiegende Infektionen, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) oder das Auftreten von Malignitäten nicht erhöht ist.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse zeigt sich, dass Patienten unter Mirikizumab-Behandlung einen therapielevanten Nutzen hinsichtlich der primären Therapieziele in der Behandlung der Colitis ulcerosa erzielen, wie das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Erhaltung einer langfristigen kortikosteroidfreien klinischen und endoskopischen Remission. Darüber hinaus konnte eine signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte wie abdominelle Schmerzen und Fatigue erzielt werden. Besonders hervorzuheben ist die in der vorliegenden Indikation erstmals anhand einer validierten Skala gezeigte deutliche Verbesserung der Bowel Urgency (imperativer Stuhldrang) durch Mirikizumab. Die Behandlung bedingt somit eine spürbare Linderung der Erkrankung, die eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Folge hat. Zudem war das Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo. Mirikizumab stellt also eine sichere, wirksame und langanhaltende Therapieoption für konventionell oder biologisch vortherafierte Patienten dar.

Der Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffes wird gemäß § 5 Absatz 7 AM-NutzenV definiert als bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten (157). Für

Mirikizumab wurde diese Verbesserung des therapie relevanten Nutzens anhand der konsekutiven LUCENT-Studien (Induktionsphase LUCENT 1, Erhaltungsphase LUCENT 2) dargelegt. Während die dargestellten Ergebnisse eindrücklich den patientenrelevanten Nutzen von Mirikizumab zeigen, ist aufgrund des placebokontrollierten Studiendesigns keine quantifizierbare Aussage über den Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der vom G-BA vergebenen ZVT möglich. Folglich ergibt sich insgesamt ein **Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

#### 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 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). 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 2006<sup>20</sup>) 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

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

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

1. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009. 2023.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Omvoh® (Mirikizumab) 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen / Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-388 vom 12.01.2022 - Mirikizumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis Ulcerosa. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

---

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Filgotinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ozanimod (Neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa). 2022.
  6. Eli Lilly and Company. LUCENT 2: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-arm, Placebo-controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. I6T-MC-AMBG Clinical Study Report. 2022.
  7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. 2023.
  8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
  9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. 2019.
  10. Eli Lilly and Company. LUCENT 2: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-arm, Placebo-controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. I6T-MC-AMBG Clinical Study Report. I6T-MC-AMBG Statistical Analysis Plan Version 4.0. 2021.
  11. Eli Lilly and Company. LUCENT 2: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-arm, Placebo-controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. I6T-MC-AMBG Clinical Study Report. I6T-MC-AMBG (a) Clinical Protocol. 2019.
  12. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TIA. Overall and Cause-Specific Mortality in Ulcerative Colitis: Meta-analysis of Population-Based Inception Cohort Studies. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2007;102(3):609-17.
  13. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. J Crohns Colitis. 2013;7(4):322-37.
  14. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, Gordillo J, Montserrat A, Mena R, et al. Relevant Infections in Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship With Immunosuppressive Therapy and Their Effects on Disease Mortality. Journal of Crohn's and Colitis. 2019;13(7):828-37.
  15. Lin S, Lau LH, Chanchlani N, Kennedy NA, Ng SC. Recent advances in clinical practice: management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. Gut. 2022;71(7):1426-39.
  16. Food and Drug Administration (FDA). Ulcerative Colitis: Developing Drugs for Treatment, Guidance for Industry. 2022.
  17. Naegeli AN, Hunter T, Dong Y, Hoskin B, Middleton-Dalby C, Hetherington J, et al. Full, Partial, and Modified Permutations of the Mayo Score: Characterizing Clinical and Patient-Reported Outcomes in Ulcerative Colitis Patients. Crohn's & Colitis 360. 2021;3(1).
  18. Kawakatsu S, Zhu R, Zhang W, Tang MT, Lu T, Quartino AL, et al. A longitudinal model for the Mayo Clinical Score and its sub-components in patients with ulcerative colitis. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2022;49(2):179-90.

19. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-86.
20. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-9.
21. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273-84.
22. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660-6.
23. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
24. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):592-600.
25. Argyriou K, Kapsoritakis A, Oikonomou K, Manolakis A, Tsakiridou E, Potamianos S. Disability in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Correlations with Quality of Life and Patient's Characteristics. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:6138105.
26. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig Liver Dis*. 2021;53(7):803-8.
27. Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, Lygren I, Aadland E, Sauar J, et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(5):402-12.
28. Newton L, Randall JA, Hunter T, Keith S, Symonds T, Secrest RJ, et al. A qualitative study exploring the health-related quality of life and symptomatic experiences of adults and adolescents with ulcerative colitis. *Journal of patient-reported outcomes*. 2019;3(1):66.
29. Walsh AJ, Bryant RV, Travis SP. Current best practice for disease activity assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):567-79.
30. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
31. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.
32. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-72.e12.
33. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280-91.

34. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109.e1.
35. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.
36. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
37. 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.
38. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
39. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-61.
40. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(9):1135-40.
41. Dawwas GK, Jajeh H, Shan M, Naegeli AN, Hunter T, Lewis JD. Prevalence and Factors Associated With Fecal Urgency Among Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in the Study of a Prospective Adult Research Cohort With Inflammatory Bowel Disease. *Crohn's & Colitis 360*. 2021;3(3).
42. Hibi T, Ishibashi T, Ikenoue Y, Yoshihara R, Nihei A, Kobayashi T. Ulcerative Colitis: Disease Burden, Impact on Daily Life, and Reluctance to Consult Medical Professionals: Results from a Japanese Internet Survey. *Inflamm Intest Dis*. 2020;5(1):27-35.
43. Melchior C, Colomier E, Trindade IA, Khadija M, Hreinsson JP, Törnblom H, et al. Irritable bowel syndrome: Factors of importance for disease-specific quality of life. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(7):754-64.
44. Rasmussen B, Haastrup P, Wehberg S, Kjeldsen J, Waldorff FB. Predictors of health-related quality of life in patients with moderate to severely active ulcerative colitis receiving biological therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(6):656-63.
45. Miyazaki R, Sakurai T, Shimada M, Iwashita Y, Shibuya N, Akita Y, et al. Bowel frequency (night) and urgent defecation are improved by budesonide foam in patients with ulcerative colitis: a retrospective observational study. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):310.
46. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: A real world-based study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):601-7.
47. Aniwaniwan S, Bruining DH, Park SH, Al-Bawardy B, Kane SV, Coelho Prabhu N, et al. The Combination of Patient-Reported Clinical Symptoms and an Endoscopic Score Correlates Well with Health-Related Quality of Life in Patients with Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(8):1171.

48. Nag A, Romero B. Development and content validation of patient-reported outcomes tools for ulcerative colitis and Crohn's disease in adults with moderate-to-severe disease. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2022;20(1):75.
49. Nowakowski J, Chrobak AA, Dudek D. Psychiatric illnesses in inflammatory bowel diseases - psychiatric comorbidity and biological underpinnings. *Psychiatr Pol*. 2016;50(6):1157-66. Zaburzenia psychiczne w nieswoistych zapaleniach jelit – współistniejące zaburzenia psychiczne i mechanizmy biologiczne.
50. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1409-22.
51. Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, Hellblom M, Carling L, Ung KA, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):705-10.
52. Singh AK, Jena A, Kumar MP, Sharma V, Sebastian S. Risk and outcomes of coronavirus disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(2):159-76.
53. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Sucher B. Health-related quality of life associated with systemic corticosteroids. *Qual Life Res*. 2017;26(4):1037-58.
54. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
55. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*. 2012;61(11):1619-35.
56. Boal Carvalho P, Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2017;77(2):159-73.
57. Cazzato G, Colagrande A, Andriola V, Lettini T, Cicco S, Candance PMV, et al. Histological Hallmarks of Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases in the Era of Monoclonal Antibodies Therapy: New Insights and Perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9).
58. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194-201.
59. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2021.
60. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(2):161-70.
61. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-55.
62. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1859-69.
63. Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut*. 2016;65(3):408-14.

64. Chateau T, Feakins R, Marchal-Bressenot A, Magro F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Histological Remission in Ulcerative Colitis: Under the Microscope Is the Cure. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):179-89.
65. Jangi S, Yoon H, Dulai PS, Valasek M, Boland BS, Jairath V, et al. Predictors and outcomes of histological remission in ulcerative colitis treated to endoscopic healing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(6):1008-16.
66. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120(1):13-20.
67. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1099-341.
68. Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;47(3):404-9.
69. Schreiber S, Panés J, Louis E, Holley D, Buch M, Paridaens K. Perception gaps between patients with ulcerative colitis and healthcare professionals: an online survey. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:108.
70. Dubinsky MC, Panaccione R, Lewis JD, Sands BE, Hibi T, Lee SD, et al. Impact of Bowel Urgency on Quality of Life and Clinical Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis. *Crohn's & Colitis 360.* 2022;4(3).
71. Buchmann P, Kolb E, Alexander-Williams J. Pathogenesis of urgency in defaecation in Crohn's disease. *Digestion.* 1981;22(6):310-6.
72. Petryszyn PW, Paradowski L. Stool patterns and symptoms of disordered anorectal function in patients with inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(6):813-8.
73. Dubinsky MC, Schreiber S, Potts Bleakman A, Kayhan C, Ellis H, Hunter Gibble T, et al. P087 Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Survey: Impact of Ulcerative Colitis Symptoms on Daily Life. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022;16(Supplement\_1):i186-i7.
74. Sninsky JA, Barnes EL, Zhang X, Long MD. Urgency and Its Association With Quality of Life and Clinical Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(5):769-76.
75. Eli Lilly and Company. The CONFIDE Study: Inspiring Better Dialogues about IBD. 2021.
76. Travis S, Dubinsky MC, Schreiber S, Potts Bleakman A, Kayhan C, Ellis H, et al. Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Survey: Impact of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis on Sexual Activity. 2022.
77. Walter S, Hjortswang H, Holmgren K, Hallböök O. Association between bowel symptoms, symptom severity, and quality of life in Swedish patients with fecal incontinence. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(1):6-12.
78. Rubin D, Panaccione R, Potts Bleakman A, Kayhan C, Atkinson C, Hunter Gibble T, et al. P028 Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Survey: Patient and Healthcare Professional Perspectives on Experience of Ulcerative Colitis Symptoms. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2021;116:S7.
79. Dubinsky MC, Irving PM, Panaccione R, Naegeli AN, Potts-Bleakman A, Arora V, et al. Incorporating patient experience into drug development for ulcerative colitis:

- development of the Urgency Numeric Rating Scale, a patient-reported outcome measure to assess bowel urgency in adults. *J Patient Rep Outcomes*. 2022;6(1):31.
80. Dubinsky MC, Shan M, Delbecque L, Lissos T, Hunter T, Harding G, et al. Psychometric evaluation of the Urgency NRS as a new patient-reported outcome measure for patients with ulcerative colitis. *J Patient Rep Outcomes*. 2022;6(1):114.
  81. Coates MD, Lahoti M, Binion DG, Szigethy EM, Regueiro MD, Bielefeldt K. Abdominal pain in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2207-14.
  82. Schirbel A, Reichert A, Roll S, Baumgart DC, Büning C, Wittig B, et al. Impact of pain on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3168-77.
  83. Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1281-6.
  84. Gracie DJ, Hamlin JP, Ford AC. Longitudinal impact of IBS-type symptoms on disease activity, healthcare utilization, psychological health, and quality of life in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(5):702-12.
  85. Targownik LE, Nugent Z, Singh H, Bugden S, Bernstein CN. The Prevalence and Predictors of Opioid Use in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2014;109(10):1613-20.
  86. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
  87. Wils P, Caron B, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Abdominal Pain in Inflammatory Bowel Diseases: A Clinical Challenge. *J Clin Med*. 2022;11(15).
  88. Ghosh S, Sanchez Gonzalez Y, Zhou W, Clark R, Xie W, Louis E, et al. Upadacitinib Treatment Improves Symptoms of Bowel Urgency and Abdominal Pain, and Correlates With Quality of Life Improvements in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2021;15(12):2022-30.
  89. 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.
  90. Czuber-Dochan W, Norton C, Bredin F, Darvell M, Nathan I, Terry H. Healthcare professionals' perceptions of fatigue experienced by people with IBD. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):835-44.
  91. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):253-61.
  92. Romberg-Camps MJL, Bol Y, Dagnelie PC, Hesselink-van de Kruijs MAM, Kester ADM, Engels LGJB, et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: Results from a population-based study in the Netherlands: The IBD-South Limburg cohort. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010;16(12):2137-47.
  93. Jelsness-Jørgensen L-P, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is associated with impaired health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;33(1):106-14.
  94. 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) August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. 2021.

95. Minnock P, Kirwan J, Bresnihan B. Fatigue is a reliable, sensitive and unique outcome measure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1533-6.
96. Gladman D, Nash P, Goto H, Birt JA, Lin C-Y, Orbai A-M, et al. Fatigue numeric rating scale validity, discrimination and responder definition in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2020;6(1):e000928.
97. Yaras A, Maher SM, Bayliss MS, Lovley A, Cappelleri JC, DiBonaventura MD. Psychometric validation of the work productivity and activity impairment questionnaire in ulcerative colitis: results from a systematic literature review. *J Patient Rep Outcomes*. 2018;2(1):62.
98. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.
99. The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
100. Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337-43.
101. Zhou T, Guan H, Wang L, Zhang Y, Rui M, Ma A. Health-Related Quality of Life in Patients With Different Diseases Measured With the EQ-5D-5L: A Systematic Review. *Front Public Health*. 2021;9:675523.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1571-8.
106. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(4):554-65.
107. Yaras A, Maher S, Bayliss M, Lovley A, Cappelleri JC, Bushmakina AG, et al. The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire in Randomized Controlled Trials of Treatment for Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Patient Cent Res Rev*. 2020;7(2):189-205.
108. 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.
109. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, Henriksen M, Vatn M, Moum B. Health-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease Measured with the Short Form-36: Psychometric Assessments and a Comparison with General Population Norms. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2005;11(10):909-18.

110. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247-63.
111. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
112. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Bmj*. 1992;305(6846):160-4.
113. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32(1):40-66.
114. Mapi Research Trust, Ware JE, Sherbourne CD. SF-36 Health Survey (SF-36® / SF-36v2®). 2023. Verfügbar unter: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/sf-36-health-survey>. [Zugriff am: 19.04.2023]
115. Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2004;47(11):1027-32.
116. Hoivik ML, Bernklev T, Moum B. Need for standardization in population-based quality of life studies: a review of the current literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(3):525-36.
117. Yaras A, Bayliss M, Cappelleri JC, Maher SM, Bushmakina AG, Chen LA, et al. A Systematic Review of The SF-36® Health Survey for Measuring Health-Related Quality of Life In Patients with Ulcerative Colitis. *Value in Health*. 2016;19(7):A514.
118. International Council of Harmonisation. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice. 2016.
119. ClinicalTrials.gov. NCT03518086 – An Induction Study of Mirikizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 1). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03518086>. [Zugriff am: 26.04.2023]
120. ICTRP. CTRI/2018/10/015908 – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis LUCENT 1. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015908>. [Zugriff am: 19.04.2023]
121. EU-CTR. 2017-003229-14 – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 1). 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003229-14/DE>. [Zugriff am: 26.04.2023]
122. ICTRP. EUCTR2017-003229-14-DE – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 1). 2021. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-003229-14-DE>. [Zugriff am: 19.04.2023]
123. ICTRP. JPRN-JapicCTI-184216 – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis

- (I6T-MC-AMAN). 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-JapicCTI-184216>. [Zugriff am: 26.04.2023]
124. Dubinsky MC, Clemow DB, Hunter Gibble T, Li X, Vermeire S, Hisamatsu T, et al. Clinical Effect of Mirikizumab Treatment on Bowel Urgency in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis and the Clinical Relevance of Bowel Urgency Improvement for Disease Remission. *Crohns Colitis* 360. 2023;5(1):otac044.
  125. Magro F, Pai RK, Kobayashi T, Jairath V, Rieder F, Redondo I, et al. Resolving Histologic Inflammation in Ulcerative Colitis With Mirikizumab in the LUCENT Induction and Maintenance Trial Programs. *J Crohns Colitis*. 2023.
  126. ICTRP. JPRN-JapicCTI-184217 – A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (I6T-MC-AMBG). 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-JapicCTI-184217>. [Zugriff am: 26.04.2023]
  127. EU-CTR. 2017-003238-96 – A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-ARM, PLACEBO-CONTROLLED MAINTENANCE STUDY OF MIRIKIZUMAB IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE ULCERATIVE COLITIS (LUCENT 2). 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003238-96/DE>. [Zugriff am: 26.04.2023]
  128. ClinicalTrials.gov. NCT03524092 – A Maintenance Study of Mirikizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 2). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03524092>. [Zugriff am: 26.04.2023]
  129. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. 2021.
  130. Diesing J, Richter L, Weinhold I. Study Report, Claims Data Analysis for Ulcerative Colitis in Germany 2022.
  131. Pfizer Pharma GmbH. Tofacitinib (Xeljanz®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV - Modul 3B (Colitis ulcerosa). 2018.
  132. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Ozanimod (Zeposia®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV - Modul 3A (Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa). 2021.
  133. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. 2021.
  134. Simsek M, Lissenberg-Witte BI, van Riswijk MLM, Verschuren S, Hoentjen F, Oldenburg B, et al. Off-label prescriptions of drugs used for the treatment of Crohn's disease or ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(10):1293-300.
  135. Eli Lilly and Company. LUCENT 1: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. I6T-MC-AMAN Clinical Study Report. 2022.
  136. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.

137. Sewell GW, Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. *J Crohns Colitis*. 2022;16(Supplement\_2):ii3-ii19.
138. Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities. *Cells*. 2020;9(9).
139. Yamada A, Arakaki R, Saito M, Tsunematsu T, Kudo Y, Ishimaru N. Role of regulatory T cell in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(7):2195-205.
140. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155-65.
141. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2023: Kapitel XI Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93), Nichtinfektiöse Enteritis und Kolitis (K50-K52) - K51.- Colitis ulcerosa. 2023. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-k50-k52.htm>. [Zugriff am: 26.04.2023]
142. Lenti MV, Cococcia S, Ghorayeb J, Di Sabatino A, Selinger CP. Stigmatisation and resilience in inflammatory bowel disease. *Intern Emerg Med*. 2020;15(2):211-23.
143. Subasinghe D, Navarathna NM, Samarasekera DN. Faecal incontinence and health related quality of life in inflammatory bowel disease patients: Findings from a tertiary care center in South Asia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(3):447-52.
144. Sabry AO ST. Rectal Bleeding. *StatPearls* [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
145. Goldenberg BA, Graff LA, Clara I, Zarychanski R, Walker JR, Carr R, et al. Is iron deficiency in the absence of anemia associated with fatigue in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1392-7.
146. Turner J PM, Badireddy M. Anemia. *StatPearls* [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
147. Rosien U. Medikamentöse Behandlung aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 44(3):123-131. 2017.
148. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36.
149. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1692-701.
150. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, Baker KA, MacDonald JK, Zou GY, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):Cd011256.
151. Pai RK, Jairath V, Vande Casteele N, Rieder F, Parker CE, Lauwers GY. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(6):887-98.
152. Nóbrega VG, Silva INN, Brito BS, Silva J, Silva M, Santana GO. THE ONSET OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(3):290-5.
153. Dulai PS, Jairath V, Khanna R, Ma C, McCarrier KP, Martin ML, et al. Development of the symptoms and impacts questionnaire for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1047-66.

154. Dibley L, Norton C. Experiences of fecal incontinence in people with inflammatory bowel disease: self-reported experiences among a community sample. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(7):1450-62.
155. Tew GA, Jones K, Mikocka-Walus A. Physical Activity Habits, Limitations, and Predictors in People with Inflammatory Bowel Disease: A Large Cross-sectional Online Survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(12):2933-42.
156. Dibley L, Norton C, Whitehead E. The experience of stigma in inflammatory bowel disease: An interpretive (hermeneutic) phenomenological study. *J Adv Nurs.* 2018;74(4):838-51.
157. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen. 2010.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>22</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 April 21	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	24.04.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2023 April 21	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp ulcerative colitis/ or ulcer* coliti*.mp.	108176
2	exp Colitis, Ulcerative/ or coliti* ulcer*.mp	98544
3	ulcer* coloproctitis*.mp.	4
4	exp proctocolitis/ or ulcer* proctocolitis*.mp.	1513
5	ulcer* procto-colitis*.mp.	3
6	idiopathic proctocolitis*.mp.	47
7	idiopathic procto-colitis*.mp.	1
8	colitis gravis*.mp.	9
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	109686
10	Exp Mirikizumab	277
11	(Mirikizumab OR LY3074828 OR LY 3074828 OR LY-3074828).mp	287
12	10 OR 11	287
13	9 AND 12	168
14	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2257203
15	13 AND 14	115

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 21, 2023	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	24.04.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to April 21, 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp ulcerative colitis/ or ulcer* coliti*.mp	57951
2	exp Colitis, Ulcerative/ or coliti* ulcer*.mp.	40718
3	ulcer* coloproctitis*.mp.	2
4	ulcer* proctocolitis*.mp.	57
5	ulcer* procto-colitis*.mp.	1

6	exp Proctocolitis/ or idiopathic proctocolitis.mp.	869
7	idiopathic procto-colitis*.mp.	2
8	colitis gravis*.mp	7
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	58697
10	(Mirikizumab OR LY3074828 OR LY 3074828 OR LY-3074828).mp	43
11	9 AND 10	24
12	randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	1122022
13	11 AND 12	13

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2023	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	24.04.2023	
<b>Zeitsegment</b>	March 2023	
<b>Suchfilter</b>	Keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp ulcerative colitis/ or ulcer* coliti*.mp	5909
2	exp Colitis, Ulcerative/ or coliti* ulcer*.mp.	2132
3	ulcer* coloproctitis*.mp.	0
4	ulcer* proctocolitis*.mp.	2
5	ulcer* procto-colitis*.mp.	0
6	idiopathic proctocolitis*.mp.	2
7	idiopathic procto-colitis*.mp.	0
8	colitis gravis*.mp.	1
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	5931
10	(Mirikizumab OR LY3074828 OR LY 3074828 OR LY-3074828 OR 1884201-71-1).mp	156
11	9 AND 10	99

**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](http://www.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:

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

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

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	24.04.2023	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	Condition or disease:	colitis ulcerosa OR ulcerative colitis OR colitis, ulcerative OR idiopathic proctocolitis
	Intervention/treatment:	Mirikizumab OR LY3074828 OR LY-3074828 OR 3074828
	Other terms	
<b>Treffer</b>	<b>9</b>	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	24.04.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	((colitis ulcerosa) OR (ulcerative colitis) OR (colitis, ulcerative) OR (idiopathic proctocolitis)) AND (Mirikizumab OR LY3074828 OR LY-3074828 OR 3074828)
<b>Treffer</b>	<b>8</b>

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trial Registry Platform
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	24.04.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Mirikizumab OR LY3074828 OR LY-3074828 OR 3074828
<b>Treffer</b>	<b>42</b>

**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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Dubinsky MC, Clemow DB, Hunter Gibble T, Li X, Vermeire S, Hisamatsu T, Travis SPL, (et al.), 2023, Clinical Effect of Mirikizumab Treatment on Bowel Urgency in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis and the Clinical Relevance of Bowel Urgency Improvement for Disease Remission, <i>Crohn's &amp; Colitis</i> 360, 5(1):otac044	A3 andere Vergleichstherapie
2.	Magro F, Pai R.K, Kobayashi T, Jairath V, Rieder F, Redondo I, Lissos T, Morris N, Shan M, Park M, Peyrin-Biroulet L, (et al.), 2023, Resolving Histologic Inflammation in Ulcerative Colitis With Mirikizumab in the LUCENT Induction and Maintenance Trial Programs, <i>Journal of Crohn's &amp; colitis</i> , (no pagination)	A3 andere Vergleichstherapie

#### 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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	9	9 (Nr. 1 – 9)	0
EU-CTR	8	8 (Nr. 10 – 17)	0
ICTRP	42	42 (Nr. 18 – 59)	0
Summe	59	59	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1.	NCT02589665	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02589665">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02589665</a>	A2 andere Intervention
2.	NCT03518086	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 1). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03518086">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03518086</a>	A3 andere Vergleichstherapie
3.	NCT03519945	A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis LUCENT 3. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03519945">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03519945</a>	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT03524092	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 2). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03524092">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03524092</a>	A3 andere Vergleichstherapie
5.	NCT04004611	Multicenter, Open-Label PK Study of Mirikizumab in Pediatric Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04004611">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04004611</a>	A1 andere Population
6.	NCT04469062	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo- and Active- Controlled Treat-Through Study of Mirikizumab and Vedolizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04469062">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04469062</a>	A7 keine Ergebnisse verfügbar
7.	NCT04844606	A Master Protocol for a Phase 3, Multicenter, Open-label, Long-term Extension Study to Evaluate the Long-term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Children and Adolescents With Moderate-to-severe Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04844606">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04844606</a>	A1 andere Population
8.	NCT05767021	A Multicenter, Phase 3b, Open-Label, Single-Arm Study to Investigate Bowel Urgency and Its Relationship With Other Outcome Measures in Adults With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Treated With Mirikizumab. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05767021">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05767021</a>	A5 anderer Studientyp
9.	NCT05784246	A Multicenter, Phase 3, Open-Label Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Mirikizumab in Participants 2 Years to Less Than 18 Years of Age With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05784246">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05784246</a>	A1 andere Population
<b>EU-CTR</b>			
10.	2015-003123-57	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003123-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003123-57</a>	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	2017-003229-14	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 1). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003229-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003229-14</a>	A3 andere Vergleichstherapie
12.	2017-003238-96	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-ARM, PLACEBO-CONTROLLED MAINTENANCE STUDY OF MIRIKIZUMAB IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE ULCERATIVE COLITIS (LUCENT 2). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003238-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003238-96</a>	A3 andere Vergleichstherapie
13.	2019-001298-96	Protocol I6T-MC-AMBU A Multicenter, Open-Label PK Study of Mirikizumab in Pediatric Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001298-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001298-96</a>	A1 andere Population
14.	2019-001653-99	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo- and Active- Controlled Treat-Through Study of Mirikizumab and Vedolizumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001653-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001653-99</a>	A7 keine Ergebnisse verfügbar
15.	2020-005311-49	Master protocol for a Phase 3, multicenter, open-label, long-term extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of mirikizumab in children and adolescents with moderate-to-severe ulcerative colitis or Crohn's disease. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005311-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005311-49</a>	A1 andere Population
16.	2017-004092-31	I6T-MC-AMAP A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long- Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 3). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004092-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004092-31</a>	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
17.	2020-001398-59	Randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate the efficacy and the safety of OSE-127 versus placebo in subjects with moderate to severe active ulcerative colitis who have failed or are intolerant to previous treatment(s). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001398-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001398-59</a>	A2 andere Intervention
<b>ICTRP</b>			
18.	EUCTR2015-003123-57-BE	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis - AMAC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003123-57-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003123-57-BE</a>	A2 andere Intervention
19.	EUCTR2017-003229-14-DE	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 1) - LUCENT 1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003229-14-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003229-14-DE</a>	A3 andere Vergleichstherapie
20.	NCT03519945	A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis LUCENT 3. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519945">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03519945</a>	A5 anderer Studientyp
21.	NCT04004611	Multicenter, Open-Label PK Study of Mirikizumab in Pediatric Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004611">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004611</a>	A1 andere Population
22.	NCT04469062	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo- and Active- Controlled Treat-Through Study of Mirikizumab and Vedolizumab in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04469062">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04469062</a>	A7 keine Ergebnisse verfügbar

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	NCT04844606	A Master Protocol for a Phase 3, Multicenter, Open-label, Long-term Extension Study to Evaluate the Long-term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Children and Adolescents With Moderate-to-severe Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04844606">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04844606</a>	A1 andere Population
24.	NCT05767021	A Multicenter, Phase 3b, Open-Label, Single-Arm Study to Investigate Bowel Urgency and Its Relationship With Other Outcome Measures in Adults With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Treated With Mirikizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05767021">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05767021</a>	A5 anderer Studientyp
25.	NCT05784246	A Multicenter, Phase 3, Open-Label Study to Investigate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Mirikizumab in Participants 2 Years to Less Than 18 Years of Age With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05784246">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05784246</a>	A1 andere Population
26.	CTRI/2018/10/015908	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis LUCENT 1 - LUCENT 1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015908">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015908</a>	A3 andere Vergleichstherapie
27.	CTRI/2018/10/016047	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - LUCENT 2. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016047">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016047</a>	A3 andere Vergleichstherapie
28.	CTRI/2019/10/021715	Protocol I6T-MC-AMAP A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis LUCENT 3.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/10/021715">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/10/021715</a>	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29.	CTRI/2020/10/028507	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active- Controlled, Treat-Through Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Crohns Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028507">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028507</a>	A1 andere Population
30.	CTRI/2022/03/041498	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Crohns Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/03/041498">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/03/041498</a>	A1 andere Population
31.	EUCTR2016-001098-34-DE	Protocol I6T-MC-AMAF A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001098-34-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001098-34-DE</a>	A1 andere Population
32.	EUCTR2017-003286-10-GB	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - OASIS-2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003286-10-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003286-10-GB</a>	A1 andere Population
33.	JPRN-JapicCTI-163356	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163356">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163356</a>	A2 andere Intervention
34.	JPRN-JapicCTI-173507	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173507">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173507</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
35.	JPRN-JapicCTI-183993	A Multicenter Study with a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Dosing Period Followed by a Randomized Withdrawal Maintenance Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis OASIS-1. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183993">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183993</a>	A1 andere Population
36.	JPRN-JapicCTI-184216	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184216">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184216</a>	A3 andere Vergleichstherapie
37.	JPRN-JapicCTI-184217	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (LUCENT 2). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184217">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184217</a>	A3 andere Vergleichstherapie
38.	JPRN-jRCT2031210210	A master protocol for a Phase 3, multicenter, open-label, long-term extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of mirikizumab in children and adolescents with moderate-to-severe ulcerative colitis or Crohn's Disease - I6T-MC-AMAZ. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210210">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210210</a>	A1 andere Population
39.	NCT01947933	A Phase I, Randomized, Placebo-Controlled Study of LY3074828, an Anti-IL-23 Humanized Antibody. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947933">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947933</a>	A1 andere Population
40.	NCT02568423	A Single-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LY3074828 in Japanese and Caucasian Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568423">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568423</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
41.	NCT02891226	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects With Active Crohn's Disease (SERENITY). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02891226">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02891226</a>	A1 andere Population
42.	NCT02899988	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo- Controlled Study of LY3074828 in Subjects With Moderate-to- Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899988">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899988</a>	A1 andere Population
43.	NCT03053622	A Phase 1, Single-Dose Study to Assess the Relative Bioavailability, Absolute Bioavailability, and Tolerability of LY3074828 Formulations in Healthy Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053622">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053622</a>	A1 andere Population
44.	NCT03188510	Relative Bioavailability of LY3074828 Solution Formulation in Pre-Filled Syringes Compared to Lyophilized Formulation After Single Subcutaneous Administration. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188510">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188510</a>	A1 andere Population
45.	NCT03220126	An Assessment of the Absolute and Relative Bioavailability of Subcutaneous Doses of LY3074828 When Coadministered With LY9999QS to Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220126">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220126</a>	A1 andere Population
46.	NCT03456713	A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of 1- and 2-mL Injections of LY3074828 Solution Using Investigational Pre-filled Syringes and Investigational Autoinjectors in Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03456713">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03456713</a>	A1 andere Population
47.	NCT03662100	A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Injections of LY3074828 Solution Using Investigational 1-mL Pre-filled Syringes and Investigational 2-mL Autoinjector in Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662100</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
48.	NCT03718884	Evaluation of the Effect of Mirikizumab on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03718884">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03718884</a>	A1 andere Population
49.	NCT03748940	A Study to Investigate the Tolerability of Subcutaneous Injections of LY3074828 Compared to Placebo. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748940">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748940</a>	A1 andere Population
50.	NCT03886948	A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of Injections of LY3074828 Solution Using Investigational 1-mL Pre-filled Syringes and Investigational 1-mL Autoinjector in Healthy Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03886948">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03886948</a>	A1 andere Population
51.	NCT03926130	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active- Controlled, Treat-Through Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03926130">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03926130</a>	A1 andere Population
52.	NCT04137380	A Single-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LY3074828 in Healthy Chinese Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04137380">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04137380</a>	A1 andere Population
53.	NCT04232553	A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients With Crohn's Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04232553">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04232553</a>	A1 andere Population
54.	NCT04548219	Relative Bioavailability of a Mirikizumab Test Formulation Compared to the Reference Formulation in Healthy Subjects. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548219">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548219</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55.	NCT04607733	A Bioequivalence Study of Injections of Mirikizumab Solution Using an Investigational 1-mL Pre-Filled Syringe and an Investigational 1-mL Autoinjector in Healthy Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04607733">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04607733</a>	A1 andere Population
56.	NCT05069896	A Bioequivalence Study of Injections of Mirikizumab Solution Using Investigational 1-mL and 2-mL Pre-Filled Syringes and Investigational 1-mL and 2-mL Autoinjectors in Healthy Participants. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05069896">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05069896</a>	A1 andere Population
57.	NCT05509777	A Phase 3, Multicenter, Randomized Clinical Study to Evaluate Mirikizumab in Pediatric Crohn's Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05509777">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05509777</a>	A1 andere Population
58.	NCT05515601	A Bioequivalence Study of Subcutaneous Injections of Mirikizumab Reference Solution Using an Investigational 1-mL Autoinjector and Mirikizumab Test Solution Formulation Using an Investigational 1-mL Autoinjector in Healthy Participants. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05515601">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05515601</a>	A1 andere Population
59.	NCT05644353	A Bioequivalence Study of Subcutaneous Injections of Mirikizumab Reference Solution Using Investigational 1-mL and 2-mL Prefilled Syringes and Mirikizumab Test Solution Formulation Using Investigational 1-mL and 2-mL Prefilled Syringes in Healthy Participants. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.04.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05644353">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05644353</a>	A1 andere Population

**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 4-82 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 4-82 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik der LUCENT-Studien (mit Fokus auf LUCENT 2)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Mirikizumab 200 mg (subkutan, alle 4 Wochen) in der Erhaltungsphase im Vergleich mit Placebo hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission gemäß des modifizierten Mayo Scores zu Woche 52 der kontinuierlichen Therapie, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die nach der Induktionstherapie im Rahmen der Studie LUCENT 1 (Mirikizumab 300 mg, intravenös, in Woche 0, 4, 8) ein klinisches Ansprechen, ebenfalls gemäß des modifizierten Mayo Scores, erreicht hatten.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>LUCENT 1 und LUCENT 2 sind konsekutive multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III Parallelarmstudien. Die beiden Studien bilden zusammen betrachtet die aufeinander aufbauende Induktions- und Erhaltungsphase ab, wobei die Studie LUCENT 1 mit einer Studiendauer von 12 Wochen die Induktionsphase untersucht und die Studie LUCENT 2 mit einer Studiendauer von 40 Wochen die anschließende Erhaltungsphase abdeckt. Insgesamt betrug die Dauer der kontrollierten Behandlung 52 Wochen und die Prüfmedikation wurde in diesem Zeitraum alle 4 Wochen verabreicht. In der Induktionsstudie LUCENT 1 wurden Patienten im Verhältnis 3:1 in die Behandlungsarme Mirikizumab 300 mg (intravenös) und Placebo randomisiert.</p> <p>Patienten, die in der Studie LUCENT 1 auf Mirikizumab ansprachen, wurden re-randomisiert im Verhältnis 2:1 und erhielten 200 mg Mirikizumab subkutan oder Placebo.</p> <p>Patienten, die in der Induktionsstudie auf Placebo ansprachen, erhielten weiterhin verblindet Placebo (subkutan).</p> <p>Patienten, die in der Induktionsstudie kein Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo zeigten, erhielten 300 mg Mirikizumab (intravenös, unverblindet) in einer erweiterten Induktion. Erfolgte daraufhin ein Ansprechen konnten Patienten Mirikizumab 200 mg (subkutan) bis zum Ende der Studie erhalten. Erfolgte kein Ansprechen, schieden die Patienten aus der Studie aus.</p> <p>Patienten, die während der Erhaltungsphase das Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo verloren (LOR), erhielten 300 mg Mirikizumab (intravenös, unverblindet) im Zuge einer Reinduktion.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Angaben zur Studienwoche beziehen sich in dieser Tabelle ausschließlich auf die Erhaltungsphase der Studie LUCENT 2 und nicht auf die gesamte Dauer der kontrollierten Therapie (die Woche 40 der Erhaltungsphase entspricht Woche 52 der kontinuierlichen Therapie).</p> <p>Wesentliche Änderungen aus Protokoll Amendment a (12. September 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzung, dass die intravenöse Infusion von Mirikizumab über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten stattfinden wird</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass Visite 1 (LUCENT 2) nicht mehr als 14 Tage (anstatt 10 Tage) nach Start von Visite 5 (Woche 12) von LUCENT 1 erfolgen sollte</li> <li>• Erweiterung des Zeitfensters für Visite 4</li> <li>• Verdeutlichung, dass bei Patienten mit einer potentiellen Überempfindlichkeitsreaktion oder einem infusionsbedingten Vorfall umgehend nach dem Auftreten, sowie 4 und 12–16 Wochen nach dem Auftreten, Blutproben entnommen werden sollten</li> <li>• Klarstellung, dass die Testung auf Clostridium difficile bei Visite 1 nicht abgeschlossen sein muss, bevor Patienten mit der Einnahme der Studienmedikation beginnen können</li> <li>• Ergänzung, dass bei Patienten, denen es wegen eines nicht erreichten verzögerten klinischen Ansprechens nicht möglich ist, die Studie nach Visite 4 fortzuführen, Early Termination Visit (ETV) Aktivitäten, die bei Visite 4 erfolgten, nicht wiederholt werden müssen. Nur solche ETV Aktivitäten, die nicht Teil von Visite 4 waren, sollten im Zuge des ETV vervollständigt werden</li> </ul> <p>Wesentliche Änderungen aus Protokoll Addendum 16 (COVID-19 Addendum) (11. September 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung des Zeitfensters für die endoskopische Untersuchung in Woche 40</li> <li>• Genehmigung, dass ein Patient, der die endoskopische Untersuchung in Woche 12 von LUCENT 1 trotz verlängertem Zeitfenster verpasst hat, in die Erhaltungsstudie LUCENT 2 aufgenommen werden kann. Diese Ausnahme musste nicht angewendet werden</li> <li>• Genehmigung, dass ein Patient, der die endoskopische Untersuchung in Woche 12 von LUCENT 2 (für nicht-Ansprecher) trotz verlängertem Zeitfenster verpasst hat, weiter an der Erhaltungsstudie teilnehmen kann. Diese Ausnahme musste nicht angewendet werden</li> <li>• Genehmigung, dass ein Patient, der die LOR Endoskopie (Ansprecher) verpasst hat, trotzdem die intravenöse Dosierung von Mirikizumab als Reinduktion erhalten kann. Diese Ausnahme musste nicht angewendet werden</li> <li>• Genehmigung, dass ein Patient, der die Woche 40 Endoskopie von LUCENT 2 trotz verlängertem Zeitfenster verpasst hat, in die Langzeit Verlängerungsstudie LUCENT 3 aufgenommen werden kann. Diese Ausnahme musste nicht angewendet werden</li> <li>• Verlängerung des Zeitfensters in dem die Studienmedikation verabreicht werden kann</li> <li>• Genehmigung, dass auf lokale Labore ausgewichen werden kann, falls zentrallaboratorische Sicherheitstests nicht durchgeführt werden konnten</li> <li>• Genehmigung von virtuellen Visiten, falls Patienten nicht in der Lage waren, das Studienzentrum für Untersuchungen aufzusuchen (z. B. UE und begleitende Medikationen)</li> <li>• Genehmigung der subkutanen Applikation der Studienmedikation zuhause durch den Studienteilnehmer, ein geschultes Familienmitglied oder einen Betreuer</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Implementierung der Auflage, dass Studienzentren COVID-19 bedingte Änderungen an der Studiendurchführung dokumentieren und die Implementierung von hier genannten Änderungen von Fall zu Fall durch den Sponsor genehmigen lassen mussten</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien: LUCENT 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Es muss eine schriftliche Patienteninformation und Einwilligungserklärung vorliegen, die von der zuständigen Ethikkommission genehmigt wurde</li> <li>Männliche oder weibliche Patienten im Alter zwischen <math>\geq 18</math> und <math>\leq 80</math> Jahren zu Baseline</li> <li>Weibliche gebärfähige Patienten müssen einen negativen serumbasierten Schwangerschaftstest während des Screenings, sowie einen negativen urinbasierten Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Behandlung nachweisen. Außerdem müssen weibliche Patienten während der Behandlung mit der Studienmedikation und für mindestens 20 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation eine Schwangerschaft vermeiden. Dazu müssen mindestens zwei wirksame Verhütungsmethoden verwendet oder Abstinenz praktiziert werden</li> <li>Bei Patienten muss ein ausreichender venöser Zugang gewährleistet sein, um Blutproben nehmen zu können, sowie intravenöse Verabreichung der Studienmedikation zu ermöglichen</li> <li>Diagnose von Colitis ulcerosa <math>\geq 3</math> Monate vor Baseline, erhoben durch Endoskopie, sowie einen histopathologischen Befund, der die Diagnose bestätigt. Endoskopische und histopathologische Befunde müssen in den Quelldokumenten vorhanden sein. Patienten, die eine rektale Krankheitsausprägung bei der Eingangsendoskopie aufweisen, müssen nachweisen können, dass eine rektale Ausprägung bei früheren endoskopischen und histopathologischen Untersuchungen vorlag, um die Colitis ulcerosa Diagnose zu bestätigen</li> <li>Mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa mit einem modifizierten Mayo Score von 4–9 Punkten und einem Wert auf der Endoskopie-Subskala von <math>\geq 2</math>, der innerhalb von 14 Tagen vor Baseline erhoben worden ist</li> <li>Es muss ein Nachweis erbracht werden, dass die Erkrankung über das Rektum hinaus vorliegt (proximal zum rektosigmoidalen Übergang)</li> <li>Patienten mit ausgedehnter Colitis (Dauer &gt;8 Jahre), linksseitiger Colitis (Dauer &gt;12 Jahre) oder primär sklerosierender Cholangitis müssen eine Überwachungskoloskopie vorweisen, die nicht älter als 12 Monate vor Baseline ist. Alle anderen Patienten müssen eine aktuelle kolorektale Krebsvorsorge vorweisen können</li> <li>Nachgewiesenes unzureichendes Ansprechen auf, Verlust des Ansprechens auf, oder Unverträglichkeit gegen mindestens eine</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>konventionelle (a) <b>oder</b> biologische (b) Therapie (Dosierung, Frequenz, Art der Verabreichung und Dauer der gescheiterten Therapie muss dokumentiert sein)</p> <p>a) Versagen auf eine konventionelle Therapie: Patienten die ein unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit gegen eine der folgenden Medikationen aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortikosteroid-refraktäre Colitis, definiert als Anzeichen und/oder Symptome von aktiver Colitis ulcerosa trotz oralen Prednisons (oder eines gleichwertigen oralen Kortikosteroids ausgenommen Budesonid MMX und Beclomethasondipropionat gastroresistente Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung) in einer Dosierung von mindestens 30 mg/Tag über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen; <b>oder</b></li> <li>• Kortikosteroidabhängige Colitis definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unfähigkeit, die Kortikosteroidgabe unter das Äquivalent von Prednison 10 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Kortikosteroiden ohne Wiederauftreten von Anzeichen und/oder Symptomen einer aktiven Colitis ulcerosa zu reduzieren; <b>oder</b></li> <li>○ ein Rückfall innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung eines Kortikosteroid-Zyklus; <b>oder</b></li> </ul> </li> <li>• Unverträglichkeit gegenüber Kortikosteroiden in der Vorgeschichte (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Cushing-Syndrom, Osteopenie/Osteoporose, Hyperglykämie oder neuropsychiatrische Nebenwirkungen, einschließlich Schlaflosigkeit, in Verbindung mit der Kortikosteroid-Behandlung).</li> </ul> </li> <li>▪ Immunmodulatoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeichen und/oder Symptome einer anhaltend aktiven Erkrankung trotz Behandlung über einen Zeitraum von</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens 3 Monaten mit einem der folgenden Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Orale AZA (<math>\geq 1,5</math> mg/kg/Tag) oder 6-MP (<math>\geq 0,75</math> mg/kg/Tag), <b>oder</b></li> <li>○ Orale AZA oder 6-MP innerhalb einer therapeutischen Spannweite, festgelegt durch Thioguanin-Metabolit-Testung, <b>oder</b></li> <li>○ eine Kombination eines Thiopurins und Allopurinol innerhalb einer therapeutischen Spannweite, festgelegt durch Thioguanin-Metabolit-Testung</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte einer Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem Immunmodulator (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Übelkeit/Erbrechen, Bauchschmerzen, Pankreatitis, auffällige Leberfunktionstests und Lymphopenie)</li> </ul> <p><b>UND</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weder auf eine biologische Therapie (TNF-<math>\alpha</math>-Antagonist oder Integrin-Inhibitor), die für die Behandlung der Colitis ulcerosa indiziert ist, versagt haben, noch eine Unverträglichkeit gegen eine solche entwickelt haben</li> </ul> <p>b) Versagen auf ein Biologikum: Patienten die auf ein Biologikum zur Behandlung von Colitis ulcerosa (wie z. B. einen TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten oder Integrin-Inhibitoren) oder auf Januskinase-Inhibitoren (wie Tofacitinib) ein unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt haben. Das Medikament, mit dem sich der Patient für die Aufnahme in diese Kategorie qualifiziert, muss für die Behandlung von Colitis ulcerosa zugelassen sein. Die Prüfarzte müssen in der Lage sein, eine angemessene klinische Prüfung des Medikaments zu dokumentieren. Die Patienten sollten eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unzureichendes Ansprechen: Anzeichen und Symptome einer fortbestehenden aktiven Erkrankung trotz Induktionstherapie in der zugelassenen Induktionsdosis, die in der Fachinformation oder dem Produktetikett angegeben war, <b>oder</b></li> <li>▪ Verlust des Ansprechens: Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen einer aktiven Erkrankung während der Behandlung mit der zugelassenen Erhaltungsdosis nach vorherigem klinischem Ansprechen (Absetzen trotz</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinischen Ansprechens gilt nicht als Versagen oder Unverträglichkeit gegen ein Biologikum), <b>oder</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unverträglichkeit: Unverträglichkeiten gegenüber Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab, Tofacitinib oder ein anderes zugelassenes Biologikum oder einen anderen JAK-Inhibitoren in der Krankengeschichte (einschließlich, aber nicht beschränkt auf infusionsbedingte Ereignisse, Demyelinisierung, kongestive Herzinsuffizienz oder jedes andere arzneimittelbedingte UE, das zu einer Dosisreduzierung oder zum Absetzen des Medikaments führte).</li> </ul> <p>Patienten, die bereits vorher eine Therapie mit einem Biologikum erhalten hatten und dennoch nicht unter das Einschlusskriterium „b“ fallen, müssen dennoch das Einschlusskriterium „a“ erfüllen, um für die Studie geeignet zu sein.</p> <p>Patienten, die vorher mit Prüfmedikationen zur Therapie der Colitis ulcerosa behandelt wurden, müssen dennoch Einschlusskriterium „a“ oder „b“ erfüllen.</p> <p>Patienten, die unter beide Einschlusskriterien fallen, werden im Rahmen der Studie als „Biologika-Versager“ betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabile Dosierungen der folgenden Medikamente sind erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ orale 5-ASA Therapie (die verschriebene Dosis muss für mindestens 2 Wochen vor der Eingangsendoskopie stabil gewesen sein)</li> <li>○ orale Kortikosteroid Therapie (Prednison <math>\leq 20</math> mg/Tag oder Äquivalent, oder Budesonid MMX Tabletten 9 mg/Tag, wenn die verschriebene Dosis für mindestens 2 Wochen vor der Eingangsendoskopie stabil gewesen ist)</li> <li>○ AZA, 6-MP und Methotrexat (die verschriebene Dosis muss für mindestens 8 Wochen vor der Eingangsendoskopie stabil gewesen sein)</li> </ul> </li> <li>• Patienten müssen sowohl in der Lage als auch bereit sein, die regelmäßigen Studienuntersuchungen, inklusive Endoskopie und tägliche Tagebucheinträge, durchzuführen</li> <li>• Patienten müssen beim Screening klinisch akzeptable Laborergebnisse aufweisen (Blutbild und klinische Chemie, siehe Protokoll für Details)</li> </ul> <p>LUCENT 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es muss ein schriftliche Patienteninformation und Einwilligungserklärung vorliegen, die von der zuständigen Ethikkommission genehmigt wurde</li> <li>• Patienten müssen die Studie LUCENT 1 inklusive der Woche 12 (Visite 5) Untersuchung beendet haben, zur Visite 5 eine Beurteilung nach modifiziertem Mayo Score absolviert und mindestens eine Gabe der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, ohne vorzeitig aus der Studie ausgeschieden zu sein</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten müssen sowohl in der Lage als auch bereit sein, die regelmäßigen Studienuntersuchungen, inklusive Endoskopie und tägliche Tagebucheinträge, durchzuführen</li> <li>• Weibliche gebärfähige Patienten müssen einen negativen urinbasierten Schwangerschaftstest vor der ersten Behandlung nachweisen. Außerdem müssen weibliche Patienten während der Behandlung mit der Studienmedikation und für mindestens 20 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation eine Schwangerschaft vermeiden. Dazu müssen mindestens zwei wirksame Verhütungsmethoden verwendet oder Abstinenz praktiziert werden</li> <li>• Patienten mit ausgedehnter Colitis (Dauer &gt;8 Jahre), linksseitiger Colitis (Dauer &gt;12 Jahre) oder primär sklerosierender Cholangitis müssen eine Überwachungskoloskopie vorweisen, die nicht älter als 12 Monate vor Baseline ist. Alle anderen Patienten müssen eine aktuelle kolorektale Krebsvorsorge vorweisen können. Eine volle Koloskopie kann als Teil der abschließenden Untersuchungen in der Induktionsstudie LUCENT 1 durchgeführt werden</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien: LUCENT 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit aktueller Diagnose von Morbus Crohn, nicht-klassifizierter chronisch-entzündlicher Darmerkrankung oder einer auf das Rektum beschränkten Erkrankung (Proctitis ulcerosa)</li> <li>• Patienten mit einem erblichen Immundefizienzsyndrom oder einer bekannten monogenetisch bedingten Colitis ulcerosa-ähnlichen Entzündung</li> <li>• Zurückliegende Darmresektion oder intestinale/intraabdominale Operation (siehe Protokoll für Details)</li> <li>• Hinweise auf ein toxisches Megakolon, einen intraabdominalen Abszess oder eine Verengung des Dünndarms oder Kolons</li> <li>• Zurückliegende oder aktuelle Hinweise auf maligne Veränderung des gastrointestinalen Trakts.</li> <li>• Nicht-entfernte sporadische Adenome ohne Dysplasien</li> <li>• Zurückliegende oder aktuelle Hinweise auf hochgradige Dysplasien, Dysplasien der flachen Mukosa oder nonadenomale DALM (dysplasia-associated lesions or masses)</li> <li>• Sporadische Dysplasien enthaltende Adenome sowie adenomale DALM, die nicht entfernt sind</li> <li>• Patienten, die eine der folgenden Therapien innerhalb der angegebenen Zeiträume gegen Colitis ulcerosa erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kortikosteroideinläufe, Kortikosteroid Suppositorien, orales Budesonid (Standardformulierung) oder eine Serie von intravenösen Kortikosteroid Verabreichungen innerhalb von 2 Wochen vor der Eingangsendoskopie</li> <li>○ 5-ASA Einläufe oder Suppositorien innerhalb von 2 Wochen vor der Eingangsendoskopie</li> <li>○ Immunmodulatorische Medikationen (inklusive orale oder intravenöse Ciclosporine, Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, Thalidomid, oder</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Januskinase-Inhibitoren wie Tofacitinib) innerhalb von 4 Wochen vor der Eingangsendoskopie (AZA, 6-MP und Methotrexat sind erlaubt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten innerhalb von 8 Wochen vor der Eingangsendoskopie</li> <li>○ Integrin-Inhibitoren innerhalb von 8 Wochen vor der Eingangsendoskopie</li> <li>○ Substanzen, die die Anzahl von B- oder T-Zellen reduzieren, innerhalb von 12 Monaten vor Baseline</li> <li>○ Ein Nicht-Biologikum, das als Prüfpräparat untersucht wird, innerhalb von 4 Wochen vor der Eingangsendoskopie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger dauert</li> <li>○ Ein Biologikum, das als Prüfpräparat untersucht wird, innerhalb von 8 Wochen vor der Eingangsendoskopie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger dauert</li> <li>○ Leukozytenapherese innerhalb von 3 Wochen vor der Eingangsendoskopie</li> <li>○ Interferontherapie innerhalb von 8 Wochen vor der Eingangsendoskopie</li> <li>○ Zurückliegende Gabe von anti-IL-12p40 oder IL-23p19 Antikörpern unabhängig von der Indikation, auch im Rahmen einer Studie</li> <li>○ Therapieversagen bei Colitis ulcerosa von 3 oder mehr Biologika</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die aktive Tuberkulose, zurückliegende aktive Tuberkulose oder latente Tuberkulose beim Screening aufweisen</li> <li>• Patienten, die eine Bacillus Calmette-Guerin Impfung innerhalb von 12 Monaten oder attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 3 Monaten vor Baseline erhalten haben oder planen dies während der Studiendauer zu tun</li> <li>• Patienten mit HIV/AIDS</li> <li>• Patienten, die eine akute oder chronische Hepatitis B Infektion haben, oder einen positiven Hepatitis B Test bei Screening haben</li> <li>• Patienten, die aktuell eine Hepatitis C Infektion aufweisen, oder einen positiven Hepatitis C Test bei Screening haben</li> <li>• Patienten, die entweder eine Clostridium difficile oder anderweitige intestinale Infektion innerhalb von 30 Tagen vor der Eingangsendoskopie aufweisen, oder beim Screening einen positiven Test auf Clostridium difficile oder andere intestinale Pathogene haben. Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer Cytomegalie-Virus assoziierten Colitis müssen eine adäquate Behandlung und Remission der Symptome für mindestens 3 Monate vor der Eingangsendoskopie aufweisen</li> <li>• Patienten mit schwerwiegenden, opportunistischen oder chronisch wiederkehrenden extraintestinalen Infektionen sollten angemessen behandelt und antibiotikafrei ohne Rückfall für 30 Tage vor dem Screening sein</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit nicht-schwerwiegenden extraintestinalen Infektionen, die vor dem Screening nicht angemessen therapiert wurden</li> <li>• Patienten, die Hinweise auf eine aktive/infektiöse Herpes Zoster Infektion innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening haben</li> <li>• Patienten, die innerhalb der letzten 10 Jahre ein Lymphom, eine Leukämie oder eine andere maligne Veränderung hatten, ausgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, die angemessen therapiert wurden und für ein Jahr keine Anzeichen auf Metastasierung zeigen</li> <li>○ Carcinoma in situ der Cervix uteri, das angemessen therapiert wurde und innerhalb von 3 Jahren zu Baseline keine Anzeichen auf ein Rezidiv zeigt</li> </ul> </li> <li>• Angestellte des Studienzentrums, die direkt mit der Studie in Verbindung stehen, oder deren direkte Verwandte</li> <li>• Angestellte von Lilly oder Drittorganisationen, die in die Studie involviert sind</li> <li>• Patienten, die derzeit in einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder einer anderen medizinischen Investigation, die medizinisch oder wissenschaftlich nicht mit dieser Studie vereinbar ist, involviert sind</li> <li>• Patienten, die diese Studie, oder eine andere Studie, die Mirikizumab beinhaltet, kürzlich vollzogen oder frühzeitig beendet haben. Dies betrifft nicht Patienten, die ein Re-screening vollziehen</li> <li>• Patienten, die eine extraabdominale Operation hatten, von der sie sich vor dem Screening nicht vollständig erholt haben</li> <li>• Patienten, die eine signifikante unkontrollierte neuropsychiatrische Störung oder ein Risiko auf Suizid aufweisen</li> <li>• Patienten, die eine instabile oder unkontrollierte Erkrankung aufweisen, die die Patientensicherheit gefährdet oder der Beurteilung der Wirksamkeit des Medikaments im Wege steht. Patienten, die für Indikationen außer Colitis ulcerosa systemische Kortikosteroide benötigen (mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur Behandlung einer Nebennieren-Insuffizienz), sind ausgeschlossen</li> <li>• Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen eine Komponente der Prüfmedikation aufweisen</li> <li>• Patienten, die eine Organtransplantation oder hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben</li> <li>• Patienten, die nicht bereit oder in der Lage sind, zur täglichen Verwendung eines Datenerfassungsgeräts zum Sammeln von Daten oder nicht in der Lage sind, andere Studienverfahren durchzuführen</li> <li>• Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors für die Teilnahme an der Studie ungeeignet sind, da durch ihre Teilnahme die Interpretation der Daten erschwert oder ihre eigene Sicherheit gefährdet sein könnte</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die nicht in der Lage sind, Studienprozeduren durchzuführen</li> <li>• Patientinnen, die schwanger sind, stillen oder planen, innerhalb der Studie oder im Zeitraum von 20 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, schwanger zu werden</li> <li>• Patienten, die innerhalb des letzten Jahres Alkohol- oder Drogenabhängig waren</li> </ul> <p>LUCENT 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die während der Induktionsstudie LUCENT 1 die Diagnose Morbus Crohn oder nicht-klassifizierte chronisch-entzündliche Darmerkrankung erhielten</li> <li>• Patienten, die während LUCENT 1 eine Darmresektion oder eine andere Operation zur Behandlung der Colitis ulcerosa hatten oder wahrscheinlich innerhalb des Studienzeitraums von LUCENT 2 benötigen</li> <li>• Patienten, die zu Baseline der Erhaltungsstudie (LUCENT 1 Visite 5 [Woche 12] Endoskopie) Evidenz auf maligne Veränderungen des Gastrointestinaltrakts aufweisen (inklusive Dysplasien der flachen Mukosa oder DALM) oder während der Induktionsstudie mit gastrointestinalem Krebs diagnostiziert wurden</li> <li>• Patienten, die bestehende adenomatöse Polypen haben, die nicht entfernt worden sind. Sobald diese entfernt worden sind, können Patienten für die Studie geeignet sein, nachdem histologisch keine Dysplasien oder maligne Veränderungen nachgewiesen worden sind</li> <li>• Patienten, die während der Induktionsstudie LUCENT 1 eine klinisch relevante Infektion aufweisen, inklusive aber nicht limitiert auf Hepatitis B/C, HIV/AIDS sowie aktive Tuberkulose</li> <li>• Patienten, bei denen während der Induktionsstudie LUCENT 1 detektierbare Hepatitis B-Virus-DNA nachgewiesen wurde</li> <li>• Patienten, die während der Induktionsstudie LUCENT 1 mit latenter Tuberkulose diagnostiziert wurden und nicht willens sind, eine entsprechende Behandlung durchzuführen</li> <li>• Patienten, die vorhaben während der Erhaltungsstudie eine Bacillus Calmette-Guerin Impfung oder attenuierte Lebendimpfstoffe zu erhalten</li> <li>• Patienten, bei denen während der Induktionsstudie LUCENT 1 eine nicht-erlaubte Medikation begonnen wurde</li> <li>• Präsenz einer hepatischen oder hämatologischen Laborwertanomalie vor Studienbeginn, die ein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation erforderlich machen würde</li> <li>• Patienten, die eine signifikante unkontrollierte neuropsychiatrische Störung oder, nach Meinung des Prüfarztes, ein Risiko auf Suizid aufweisen</li> </ul> <p><b>oder</b></p> <p>„ja“ zu Frage 4/5 des Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) bezüglich Suizidgedanken vor der Verabreichung der Studienmedikation angekreuzt haben</p> <p><b>oder</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>„ja“ zu Fragen bezüglich suizidalen Verhaltens des C-SSRS vor Verabreichung der Studienmedikation zu Woche 0 angekreuzt haben</p> <p><b>und</b></p> <p>deren Suizidgedanken/-verhalten innerhalb des letzten Monats auftrat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die eine instabile oder unkontrollierte Erkrankung aufweisen, inklusive aber nicht limitiert auf zerebro- und kardiovaskuläre, respiratorische, gastrointestinale (nicht Colitis ulcerosa), hepatische, renale, endokrine, hämatologische oder neurologische Erkrankungen oder maligne Veränderungen, die potenziell die Sicherheit der Patienten während der Studie gefährden oder Wirksamkeitsanalysen erschweren</li> <li>• Patienten, die eine bekannte systemische Überempfindlichkeit gegenüber jeglichen Komponenten der Studienmedikation aufweisen oder die eine akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion gegen eine Studienmedikation vor der Mirikizumab Therapie gezeigt haben</li> <li>• Patientinnen, die schwanger sind, stillen oder planen, innerhalb der Studie oder in einem Zeitraum von 12 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, schwanger zu werden</li> <li>• Patienten, die während der Studie LUCENT 1 Angestellte von Lilly, von in die Studie involvierten Drittorganisationen oder des Studienzentrums (wenn sie direkt mit der Studie in Verbindung stehen) geworden sind (oder deren direkte Verwandte)</li> <li>• Patienten, die derzeit oder während der Studie LUCENT 1 in eine andere klinische Studie mit einem Prüfpräparat oder Medizinprodukt eingeschlossen wurden, oder derzeit in ein anderes medizinisches Forschungsprojekt involviert sind, das medizinisch oder wissenschaftlich nicht mit dieser Studie vereinbar ist</li> <li>• Patienten, die diese Studie oder eine andere Studie, die Mirikizumab beinhaltet, kürzlich vollzogen oder frühzeitig beendet haben, mit Ausnahme der Studie LUCENT 1</li> <li>• Patienten, die nicht bereit oder in der Lage sind, zur täglichen Verwendung eines Datenerfassungsgeräts zum Sammeln von Daten oder nicht in der Lage sind, andere Studienverfahren durchzuführen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 wurden in 368 Zentren durchgeführt, die insgesamt 1.178 Teilnehmer beisteuerten. Die Studien erfolgten in den Ländern: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Kanada, China, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Irland, Israel, Italien, Japan, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Polen, Südkorea, Rumänien, Russische Föderation, Serbien, Slowakei, Spanien, Schweiz, Taiwan, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich und den Vereinigten Staaten von Amerika
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und	In der Studie LUCENT 1 erhielten die Patienten je nach Behandlungsgruppe alle 4 Wochen (zu Woche 0, 4 und 8) eine intravenöse Injektion von Mirikizumab 300 mg oder Placebo.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Administration etc.	<p>In der Studie LUCENT 2 erhielten die Patienten je nach Behandlungsgruppe ab Woche 0 der Erhaltungsstudie alle 4 Wochen eine subkutane Injektion oder intravenöse Infusion der Studienmedikation (Mirikizumab 200 mg oder Mirikizumab 300 mg oder ein entsprechendes Placebo).</p> <p>Die Interventionen variierten je nach Behandlungsgruppe, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die in der Studie LUCENT 1 Mirikizumab erhielten und ein klinisches Ansprechen erzielten, wurden erneut in eine der zwei Behandlungsgruppen (Mirikizumab 200 mg oder Placebo, alle 4 Wochen, subkutan) im Verhältnis 2:1 randomisiert.</li> <li>• Patienten, die in der Studie LUCENT 1 Placebo erhielten und ein klinisches Ansprechen erzielten, erhielten weiterhin Placebo (verblindet, alle 4 Wochen, subkutan).</li> <li>• Patienten, die in der Studie LUCENT 1 Mirikizumab oder Placebo erhielten und kein klinisches Ansprechen erzielten, erhielten im Rahmen einer erweiterten Induktion 300 mg Mirikizumab (unverblindet) intravenös für 3 Dosierungen (alle 4 Wochen). Bei einem Ansprechen am Ende der erweiterten Induktion, d. h. zu Woche 12 der Studie LUCENT 2, erhielten Patienten fortan 200 mg Mirikizumab subkutan bis zum Ende der Studie (unverblindet, alle 4 Wochen), während bei nicht-Ansprechen die Studienmedikation terminiert wurde.</li> <li>• Patienten, die während der Erhaltungsphase das Ansprechen auf Mirikizumab oder Placebo verloren, erhielten im Rahmen einer Re-Induktion („Rescue“) 300 mg Mirikizumab (unverblindet, intravenös, alle 4 Wochen für 3 Dosen).</li> </ul> <p>Administration:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subkutane Administration von Mirikizumab oder Placebo wurde in zwei Injektionen vollzogen (maximal 1 mL pro Injektion)</li> <li>• Intravenöse Infusion von Mirikizumab oder Placebo erfolgte in einem Zeitraum von mindestens 30 Minuten. Patienten wurden für mindestens eine Stunde nach Verabreichung überwacht</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<p>Angaben zur Studienwoche beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungsstudie LUCENT 2 und nicht auf die gesamte Dauer der kontrollierten Therapie. Woche 40 der Studie LUCENT 2 entspricht 52 Wochen kontinuierlicher Therapie.</p> <p>Die Stuhlfrequenz-Subskala, rektale Blutungen-Subskala sowie Endoskopie-Subskala werden im Rahmen der Erhebung des modifizierten Mayo-Scores erfasst.</p> <p>Die folgenden Definitionen bilden die Endpunkte gemäß des Studienberichts (6) der Studie LUCENT 2 ab und beziehen sich (wenn nicht anders angegeben) auf Mirikizumab-Ansprecher der Induktionsstudie.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 40 eine klinische Remission erreichen, die wie folgt definiert ist: Stuhlfrequenz-Subskala = 0,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>oder = 1 mit einer Verringerung von <math>\geq 1</math> Punkt zu Induktions-Baseline sowie rektale Blutungen-Subskala = 0 und Endoskopie-Subskala = 0 oder 1</p> <p>Wesentliche sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 40 eine alternative klinische Remission erreichen, die wie folgt definiert ist: Stuhlfrequenz-Subskala = 0, oder = 1 sowie rektale Blutungen-Subskala = 0 und Endoskopie-Subskala = 0 oder 1</li> <li>• Anteil der Patienten mit endoskopischer Remission zu Woche 40 definiert als Erreichen eines Werts von 0 oder 1 auf der Endoskopie-Subskala</li> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 40 eine histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR) erreichen, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Histologische Remission mit Abwesenheit von Neutrophilen in der Mukosa (anhand der Geboes-Skala)</li> <li>○ Endoskopische Remission definiert als Endoskopie-Subskala = 0 oder 1</li> </ul> </li> <li>• Veränderung gegenüber Induktions-Baseline in der numerischen Rating-Skala zum imperativen Stuhldrang (Urgency NRS)</li> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 40 eine kortikosteroidfreie Remission ohne chirurgischen Eingriff erreichen, die definiert ist als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinische Remission zu Woche 40 und</li> <li>○ Symptomatische Remission zu Woche 28 und</li> <li>○ Kortikosteroidfrei für mindestens 12 Wochen vor Woche 40</li> </ul> </li> <li>• Anteil der Patienten, die eine Remission des imperativen Stuhldrangs zu Woche 40 erlangen, definiert als Erreichen eines Werts von 0 oder 1 auf der numerischen Rating-Skala zum imperativen Stuhldrang (Urgency NRS; für Patienten mit Urgency NRS <math>\geq 3</math> zu Induktions-Baseline))</li> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 40 eine klinische Remission erreichen innerhalb der Patientenpopulation, die bereits zu Woche 12 der Studie LUCENT 1 eine klinische Remission erreicht hatte, die wie folgt definiert ist: Stuhlfrequenz-Subskala = 0, oder = 1 mit einer Verringerung von <math>\geq 1</math> Punkt gegenüber der Induktions-Baseline sowie rektale Blutungen-Subskala = 0 und Endoskopie-Subskala = 0 oder 1</li> </ul> <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die auf ein Biologikum nicht angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, die zu Woche 40 eine klinische Remission erreichen. Klinische Remission ist definiert als: Stuhlfrequenz-Subskala = 0, oder = 1 mit einer Verringerung von <math>\geq 1</math> Punkt gegenüber der Induktions-Baseline sowie rektale Blutungen-Subskala = 0 und Endoskopie-Subskala = 0 oder 1</li> <li>• Anteil der Patienten, die auf ein Biologikum nicht angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, mit endoskopischer Remission zu Woche 40 definiert als Endoskopie-Subskala = 0 oder 1</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die auf ein Biologikum nicht angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, die zu Woche 40 eine klinische Remission erreichen innerhalb der Patientenpopulation, die bereits zu Woche 12 der Studie LUCENT 1 eine klinische Remission erreicht hatte. Klinische Remission ist definiert als: Stuhlfrequenz-Subskala = 0, oder = 1 mit einer Verringerung von <math>\geq 1</math> Punkt gegenüber der Induktions-Baseline sowie rektale Blutungen-Subskala = 0 und Endoskopie-Subskala = 0 oder 1</li> <li>• Anteil der Patienten, die einen Wert von 0 auf der Endoskopie-Subskala erreichen</li> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 40 Folgendes erreicht haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stuhlfrequenz-Subskala = 0, oder = 1 mit einer Verringerung von <math>\geq 1</math> Punkt gegenüber der Induktions-Baseline</li> <li>○ Rektale Blutungen-Subskala = 0</li> </ul> </li> <li>• Der numerische Wert und die Veränderung gegenüber Induktions-Baseline in den jeweiligen Punkten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stuhlfrequenz-Subskala zu jeder Postbaseline Visite</li> <li>○ Rektale Blutungen-Subskala zu jeder Postbaseline Visite</li> </ul> </li> <li>• Anteil der Patienten, die in symptomatischer Remission für mindestens 7 von 9 Visiten zwischen Woche 4 und Woche 36 und die in symptomatischer Remission zu Woche 40 sind, die bereits zu Woche 12 der Studie LUCENT 1 eine symptomatische Remission erreicht hatten. Symptomatische Remission ist wie folgt definiert: Stuhlfrequenz-Subskala = 0, oder = 1 mit einer Verringerung von <math>\geq 1</math> Punkt gegenüber der Induktions-Baseline und rektale Blutungen-Subskala = 0</li> <li>• Anteil der Patienten, die zu Woche 40 eine kortikosteroidfreie Remission ohne chirurgischen Eingriff erreichen, die definiert ist als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinische Remission zu Woche 40 und</li> <li>○ Symptomatische Remission zu Woche 28 und</li> <li>○ Kortikosteroidfrei für mindestens 24 Wochen vor Woche 40</li> </ul> </li> <li>• Veränderung gegenüber Induktions-Baseline in den folgenden Punkten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IBDQ-Wert zu Woche 40</li> <li>○ EQ-5D-5L-Index zu Woche 40</li> <li>○ WPAI:UC-Wert zu Woche 40</li> <li>○ SF-36, Version 2 physische und mentale Komponenten zu Woche 40 (Komponenten- und Domänenscores)</li> </ul> </li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline der Biomarker C-reaktives Protein und fäkales Calprotectin zu mehreren Zeitpunkten</li> <li>• Veränderung gegenüber Induktions-Baseline zu Woche 40 in der numerischer Rating-Skala zum abdominalen Schmerz</li> <li>• Veränderung gegenüber Induktions-Baseline zu Woche 40 in der numerischen Rating-Skala zu Fatigue</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zentrale Wirksamkeitsendpunkte für jene Patienten, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum nicht angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen</li> <li>• Zentrale Wirksamkeitsendpunkte für Patienten mit begleitender Medikation für Colitis ulcerosa (Kortikosteroide und Immunmodulatoren)</li> <li>• Für Patienten mit erweiterter Induktionstherapie: Anteil der Patienten zu Woche 12 der erweiterten Induktion (24 Wochen kontinuierliche Therapie), die Folgendes erreichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klinische Remission definiert als Stuhlfrequenz-Subskala = 0, oder = 1 mit einer Verringerung von <math>\geq 1</math> Punkt gegenüber der Induktions-Baseline sowie rektale Blutungen-Subskala = 0 und Endoskopie-Subskala = 0 oder 1</li> <li>○ Klinisches Ansprechen definiert als Verringerung im modifizierten Mayo Score von <math>\geq 2</math> Punkten und <math>\geq 30\%</math> Verringerung gegenüber Induktions-Baseline sowie Verringerung von <math>\geq 1</math> Punkt in der rektale Blutungen-Subskala gegenüber Induktions-Baseline oder ein Wert auf der rektale Blutungen-Subskala von 0 oder 1</li> <li>○ Endoskopische Remission definiert als Endoskopie-Subskala = 0 oder 1</li> </ul> </li> <li>• Für Patienten, die das Ansprechen verloren haben: Anteil der Patienten zu Woche 12 nach der ersten Dosis der intravenösen Mirikizumab Reinduktion mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Symptomatischer Remission definiert als Stuhlfrequenz-Subskala = 0, oder = 1 mit einer Verringerung von <math>\geq 1</math> Punkt gegenüber der Induktions-Baseline und rektale Blutungen-Subskala = 0</li> <li>○ Symptomatischem Ansprechen definiert als Verringerung von <math>\geq 30\%</math> gegenüber Induktions-Baseline in dem zusammengesetzten Endpunkt der Stuhlfrequenz- und rektale Blutungen-Subskalen (Summe der Subscores)</li> </ul> </li> <li>• Anteil der Patienten, die einen chirurgischen Eingriff wegen Colitis ulcerosa erhielten (inklusive einer Kolektomie) oder wegen Colitis ulcerosa hospitalisiert wurden</li> <li>• Pharmakokinetik und Pharmakodynamik: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausscheidung und Verteilungsvolumen von Mirikizumab</li> <li>○ Zusammenhang zwischen Mirikizumab Exposition und Wirksamkeit</li> </ul> </li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Angaben zur Studienwoche beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungsstudie LUCENT 2 und nicht auf die gesamte Dauer der kontrollierten Therapie. Woche 40 der Studie LUCENT 2 entspricht 52 Wochen kontinuierlicher Therapie.</p> <p>Änderungen des primären und der wesentlichen sekundären Endpunkte: Änderungen vom 12. Dezember 2019:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Remission der Mirikizumab-Ansprecher der Induktionsstudie von wesentlichem sekundärem Endpunkt zu primärem Endpunkt geändert</li> <li>• Klinische Remission der Patienten, die sich bereits nach der Induktionsphase in Remission befanden, von primärem Endpunkt zu wesentlichem sekundärem Endpunkt geändert</li> <li>• Klinische/Endoskopische Remission in der Subgruppe der Mirikizumab-Ansprecher der Induktionsstudie, die auf ein Biologikum nicht angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, von wesentlichem sekundärem Endpunkt zu weiterem sekundärem Endpunkt geändert</li> <li>• Dauerhafte symptomatische Remission zu wesentlichen sekundären Endpunkten hinzugefügt</li> <li>• Histologische Remission durch histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR) als wesentlicher sekundärer Endpunkt ersetzt und Definition der histologisch-endoskopisch mukosalen Remission angepasst</li> <li>• Veränderung des imperativen Stuhldrangs gegenüber Baseline (mittels Urgency NRS) zu wesentlichen sekundären Endpunkten hinzugefügt</li> <li>• Alternative klinische Remission und alternative klinische Remission der Patienten, die sich bereits nach der Induktionsphase in alternativer klinischer Remission befanden zu wesentlichen sekundären Endpunkten hinzugefügt</li> </ul> <p>Änderungen vom 24. Februar 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Definition des Endpunkts histologisch-endoskopische mukosale Remission (HEMR) wurde angepasst.</li> </ul> <p>Änderungen vom 01. Oktober 2021:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Endpunkte alternative klinische Remission zu Woche 40 für jene Patienten, die sich bereits nach der Induktionsphase in alternativer klinischer Remission befanden und dauerhafte symptomatische Remission wurden nicht mehr als wesentliche, sondern als weitere sekundäre Endpunkte eingestuft</li> <li>• Die Analysepopulation für den Endpunkt kortikosteroidfreie Remission wurde auf alle Patienten erweitert, anstatt nur Patienten zu betrachten, die bei Baseline Kortikosteroide erhielten</li> <li>• Urgency NRS = 0 oder 1 wurde als wesentlicher sekundärer Endpunkt aufgenommen</li> <li>• Das grafische Test-Verfahren wurde aktualisiert</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei der Bestimmung der Fallzahlen wurde angenommen, dass 90% der Patienten die Induktionsstudie LUCENT 1 abschließen, bei der eine Anzahl von 1.160 randomisierten Patienten erwartet wurde. Folglich wurde für die Studie LUCENT 2 eine Population von 1.044 Patienten erwartet. Es wurde weiterhin angenommen, dass 470 der Patienten die Studie LUCENT 2 als klinische Ansprecher auf Mirikizumab beginnen, die dann 2:1 re-randomisiert werden auf 200 mg Mirikizumab subkutan (313 Patienten) und Placebo (157 Patienten). Es wurde angenommen, dass unter den ca. 470 Mirikizumab Ansprechern voraussichtlich 180 Patienten, die sich nach der Induktion bereits in Remission befanden,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf 200 mg Mirikizumab subkutan (120 Patienten) und Placebo (60 Patienten) randomisiert werden. Dabei wurde angenommen, dass die Induktionsstudie LUCENT 1 eine klinische Remissionsrate von 23% und eine Ansprechrate von 60% für Mirikizumab aufweist. Weiterhin wurde angenommen, dass 75% der Induktionspatienten, basierend auf einer 3:1 Randomisierung, eine Behandlung mit Mirikizumab erhalten. Außerdem wurde von einer 10%igen Dropout-Rate zwischen Induktions- und Erhaltungsphase ausgegangen.</p> <p>Der primäre Endpunkt klinische Remission zu Woche 40 wurde für Patienten ausgewertet, die ein klinisches Ansprechen auf Mirikizumab nach der Induktion gezeigt haben. Es wurden klinische Remissionsraten von 47% (Mirikizumab) und 27% (Placebo) angenommen, daher wurde erwartet, dass bei 470 Mirikizumab Ansprechern, die vorliegende Studie mittels eines Chi-Quadrat-Tests mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 eine Power von &gt;95% haben würde, um zu zeigen, dass Mirikizumab Placebo überlegen ist. Außerdem wurde angenommen, dass die Fallzahl unter den Mirikizumab Ansprechern eine angemessene Power (&gt;80%) bereitstellen würde, um zu zeigen, dass Mirikizumab gegenüber Placebo im Hinblick auf die endoskopische und kortikosteroidfreie Remission zu Woche 40 (52 Wochen kontinuierliche Therapie) mittels eines Chi-Quadrat-Tests mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 überlegen ist.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen für die Wirksamkeitsabschätzung geplant.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entscheidung des Patienten</li> <li>• Abbruch wegen eines hepatischen Ereignisses oder einer Lebertest Anomalie</li> <li>• Abbruch wegen eines Ausbleibens des klinischen Nutzens oder Verschlechterung der Krankheit</li> <li>• Sicherheitskriterien für den Abbruch der Studienmedikation</li> <li>• Andere Gründe für den Abbruch der Studienmedikation</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Alle Patienten wurden mittels eines „Interactive-Web-Response-Systems“ (IWRS) randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	<p>LUCENT 1 Induktionsphase, Initiale Randomisierung: Patienten, die alle Kriterien für eine Aufnahme in die Studie LUCENT 1 aufwiesen, wurden zu Visite 1 in die zwei Studienarme Mirikizumab 300 mg und Placebo im Verhältnis 3:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert bezüglich der Vortherapie (Biologika-Versager: ja versus nein), der Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja versus nein), der Krankheitsausprägung zu Baseline (MMS [4-6] versus [7-9]) und der Region (Nordamerika/Europa/andere).</p> <p>LUCENT 2 Erhaltungsphase, Re-Randomisierung: Die Zuweisung zu der Studienbehandlung in der Erhaltungsphase war abhängig davon, ob Patienten in der Induktionsstudie auf die Studienmedikation ansprachen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die ein klinisches Ansprechen mit verblindetem Mirikizumab in der Induktionsphase erreichten, wurden re-randomisiert in die Studienarme 200 mg Mirikizumab oder Placebo in dem Verhältnis 2:1. Um Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, erfolgte die Re-Randomisierung stratifiziert basierend auf der Vortherapie (Biologika-Versager: ja versus nein), dem Induktionsremissions-Status (ja versus nein), der Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja versus nein) und der Region. (Nordamerika/Europa/Andere).
<b>9</b>	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	Um die Einhaltung der Verblindung zu gewährleisten, wurde die Anzahl der Lilly Angestellten, die Zugang zu der Randomisierungstabelle und der Zuweisung zu der Studienmedikation erhielten, auf ein Minimum reduziert. Dieses Lilly Personal hatte zu keinem Zeitpunkt Kontakt zu Personen in den Studienzentren. Für die Bereitstellung der Studienmedikation war am Studienzentrum keine Entblindung nötig.
<b>10</b>	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 Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Bei den Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 handelte es sich um doppelblinde Studien, in denen Patienten (a), Behandler (b) und Endpunkterheber (c) gegenüber der Studienbehandlung der Patienten zu jedem Zeitpunkt verblindet waren. Um die Einhaltung der Verblindung zu gewährleisten, wurde die Anzahl der Lilly Angestellten, die Zugang zur Randomisierungstabelle und der Zuweisung zur Studienmedikation erhielten, auf ein Minimum reduziert. Dieses Lilly Personal hatte zu keinem Zeitpunkt Kontakt zu Personen in den Studienzentren. Für die Bereitstellung der Studienmedikation war am Studienzentrum keine Entblindung nötig.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der	Mirikizumab wurde in Einweg Fertigspritzen oder Einweg Ampullen dargereicht. Mirikizumab und Placebo waren dabei nicht voneinander zu unterscheiden.

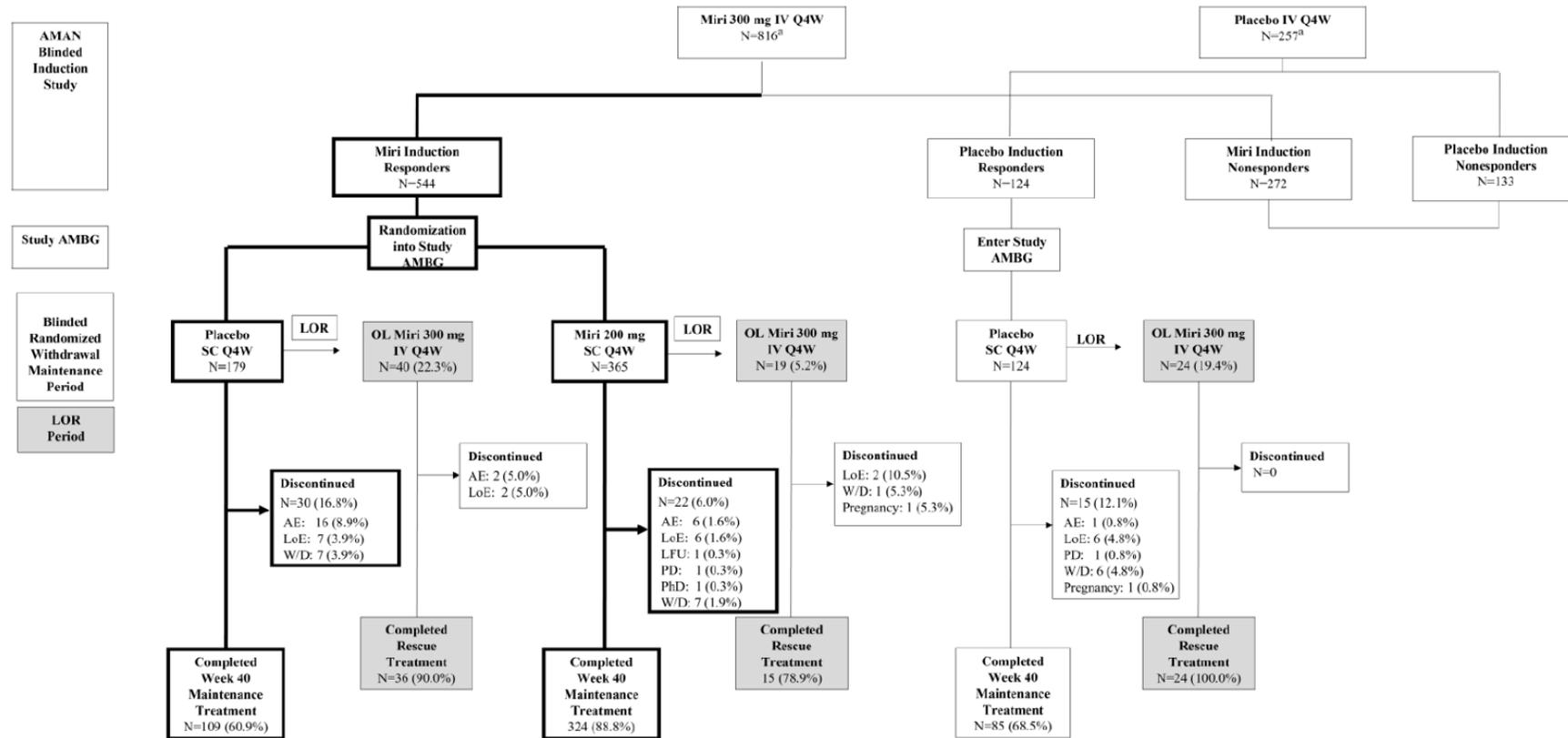
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Methodik der Studie LUCENT 2:</p> <p>Alle Wirksamkeitsanalysen basieren auf der modifizierten Intent-to-Treat (mITT) Population.</p> <p>Für Wirksamkeitsanalysen wird, sofern nicht anders beschrieben, die Baseline der Induktionsstudie LUCENT 1 verwendet. Der primäre und die wesentlichen sekundäre Endpunkte werden zweiseitig mit einem grafischen Verfahren getestet, um Kontrolle der „family-wise type I error rate“ (FWER) auf einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,05</math> zu gewährleisten. Soweit nicht anders angegeben, wird ein zweiseitiges Konfidenzintervall von 95% zusätzlich zum p-Wert für Analysen der Hypothesen mit Multiplizitätsanpassung bei einem „Family-wise“ Signifikanzniveau von 0,05 angegeben. Für Analysen von Hypothesen ohne Multiplizitätsanpassung werden die Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Zugehörige p-Werte zusammen mit ihren 95%igen zweiseitigen Konfidenzintervallen werden ebenfalls angegeben.</p> <p>Binäre oder kategoriale Endpunkte werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test adjustiert nach den Stratifizierungsvariablen Biologika-Versager (ja; nein), Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja; nein), Region (Nordamerika; Europa; Weitere) und klinische Remission in der Induktionsphase (ja; nein) analysiert.</p> <p>Kontinuierliche Endpunkte werden mittels eines Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM) unter Verwendung der Kovariablen Behandlungsgruppe, Biologika-Versager (ja; nein), Behandlung mit Kortikosteroiden (ja; nein), klinische Remission in der Induktionsphase (ja; nein), Region (Nordamerika; Europa; Weitere), Baselinewert, Visite und den Interaktionen aus Behandlung und Visite und Baselinewert und Visite als feste Effekte mit unstrukturierter Kovarianz analysiert.</p> <p>Kontinuierliche Endpunkte mit Auswertung nur zu einem post Baseline Zeitpunkt werden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) und den Kovariablen Behandlungsgruppe, Biologika-Versager (ja; nein), Behandlung mit Kortikosteroiden (ja; nein), klinische Remission in der Induktionsphase (ja; nein), Region (Nordamerika; Europa; Weitere) und Baselinewert analysiert.</p> <p>Fehlende Werte wurden mit folgenden Methoden adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonresponder Imputation (NRI)</li> <li>• Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM)</li> <li>• Modified Baseline Observation Carried Forward (mBOCF)</li> <li>• Modified Nonresponder Imputation (mNRI)</li> <li>• Tipping Point Analysis</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Der primäre Endpunkt und die wesentlichen sekundären Endpunkte wurden für folgende Subgruppen der mITT-Population analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Alter (&lt;40, ≥40 Jahre sowie &lt;65, ≥65 Jahre)</li> <li>• Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (amerikanisch nativ/Alaska nativ, asiatisch, schwarz/afro-amerikanisch, hawaiianisch nativ oder pazifisch nativ, kaukasisch, multipel)</li> <li>• Geografische Region (Nordamerika, Europa, andere sowie Länderspezifisch sowie Asien, Nordamerika, Zentralamerika/Südamerika, Osteuropa, Westeuropa und restliche Welt)</li> <li>• Gewicht (<math>\geq 100</math> kg, <math>&lt; 100</math> kg)</li> <li>• BMI (untergewichtig, normal, übergewichtig, fettleibig, extrem fettleibig)</li> <li>• Raucherstatus (nie, derzeit, ehemals)</li> <li>• Vorherige Biologika oder Tofacitinib Behandlung (jemals, niemals)</li> <li>• Vorheriges Biologika oder Tofacitinib Therapieversagen (versagt, nicht versagt)</li> <li>• Vorheriges Biologika Therapieversagen ohne Tofacitinib (versagt, nicht versagt)</li> <li>• Nicht-Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf ein Biologikum oder Tofacitinib (jemals, niemals)</li> <li>• Anzahl an Biologika oder Tofacitinib, für die Therapieversagen vorlag (0, 1, <math>\geq 2</math>)</li> <li>• Vorherige Biologikum oder Tofacitinib Behandlung oder vorheriges Therapieversagen von einem Biologikum oder Tofacitinib (keine Behandlung, Behandlung ohne Therapieversagen, Behandlung und mindestens einmal versagt)</li> <li>• Vorheriges Therapieversagen von einem TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten (versagt, nicht versagt)</li> <li>• Vorheriges Therapieversagen von einem TNF-<math>\alpha</math>-Antagonisten und Therapieversagen von entweder Vedolizumab oder Tofacitinib (versagt, nicht versagt)</li> <li>• Vorheriges Therapieversagen von Vedolizumab (versagt, nicht versagt)</li> <li>• Vorheriges Therapieversagen konventioneller Therapien, aber nicht von Biologika oder Tofacitinib (versagt, nicht versagt)</li> <li>• Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein)</li> <li>• Immunmodulatoreinnahme zu Baseline (ja, nein)</li> <li>• Dauer der Colitis ulcerosa (<math>&lt; 1</math> Jahr, <math>\geq 1</math> bis <math>&lt; 3</math> Jahre, <math>\geq 3</math> bis <math>&lt; 7</math> Jahre, <math>\geq 7</math> Jahre)</li> <li>• Ort der Krankheitsausprägung zu Baseline (Proktitis, Linksseitencolitis, ausgedehnte Colitis)</li> <li>• Fäkales Calprotectin zu Baseline (<math>\leq 250</math> <math>\mu\text{g/g}</math>, <math>&gt; 250</math> <math>\mu\text{g/g}</math>)</li> <li>• C-reaktives Protein zu Baseline (<math>\leq 6</math> mg/L, <math>&gt; 6</math> mg/L)</li> <li>• Modifizierter Mayo Score zu Baseline (mild [1-3], moderat [4-6], schwer [7-9])</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	Siehe Flow-Chart
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart  <u>eCOA-Transkriptionsfehler:</u> In der Studie LUCENT 2 wurde für die elektronische Erfassung der patientenberichteten Fragen des modifizierten Mayo-Scores bezüglich Stuhlfrequenz und rektalen Blutungen ein entsprechendes Gerät verwendet (electronic Clinical Outcome Assessment, eCOA). In der Türkei wurde ein Fehler in der Übersetzung des im eCOA enthaltenen Textes gemeldet. Ein ähnlicher Fehler wurde nach erneuter Überprüfung aller in der Studie verwendeter Sprachen, auch für Polnisch identifiziert. Insgesamt betraf der Transkriptionsfehler 4 Patienten aus der Türkei und 100 Patienten aus Polen. Diese Patienten wurden aufgrund inkorrekt übersetzter Fragen von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen (und sind nicht Teil der mITT-Population). Die entsprechenden Patienten wurden jedoch in die Analyse der Endpunkte zur Sicherheit eingeschlossen, da der Transkriptionsfehler keinerlei Auswirkung auf deren Erhebung hatte.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieninitiationsdatum (erste Patientenvisite): 19. Oktober 2018 Studienbeendigung (letzte Patientenvisite): 03. November 2021 Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 06. Dezember 2021 (finale Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 40)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie	Die LUCENT-Studien laufen noch, bis die Beobachtungsperiode nach der Erhaltungsphase (posttreatment follow-up period) abgeschlossen ist.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	endete oder beendet wurde	
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></p> <p>5-ASA: 5-Aminosalicylsäure; 6-MP: 6-Mercaptopurin; AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AZA: Azathioprin; BMI: Body Mass Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; DALM: Dysplasia-Associated Lesion or Mass; DNA: Desoxyribonukleinsäure; eCOA: Electronic Clinical Outcomes Assessment; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen -5 Level; ETV: Early Termination Visit; FWER: Family-wise type I error rate; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IL: Interleukin; IWRS: Interactive Web-Response System; JAK: Januskinase; LOR: Verlust des Ansprechens; mBOCF: Modified Baseline Observation Carried Forward; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MMRM: Mixed-Effects Model for Repeated Measures; MMS: Modified Mayo Score; mNRI: Modified Nonresponder Imputation; NRI: Nonresponder Imputation; NRS: Numerische Rating-Skala; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; TNF: Tumornekrosefaktor; UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI:UC: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Ulcerative Colitis</p>		

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



AMAN: LUCENT 1, AMBG: LUCENT 2

Abbildung 4-3: Patientenfluss der Studie LUCENT 2 (AMBG) – Induktionsansprecher aus der Studie LUCENT 1 (AMAN) gemäß CONSORT

Hinweis: Starke Linie hebt re-randomisierte Induktionsansprecher hervor.

a: Patientenzahl bildet nur Patienten ab, die in Studie LUCENT 2 (AMBG) involviert sind.

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IV: Intravenös; Miri: Mirikizumab; LFU: Nicht nachverfolgbar (Lost to Follow Up); LoE: Fehlendes Ansprechen (Lack of Efficacy); LOR: Verlust des Ansprechens (Loss of Response); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; OL: Unverblindet (Open Label); PD: Protokollabweichung (Protocol Deviation); PhD: Prüfarzentscheidung (Physician Decision); Q4W: Alle 4 Wochen, SC: Subkutan (Subcutaneous); SD: Studienunterbrechung (Study Disruption); W/D: Studienabbruch durch Patient (Withdrawal by Subject)

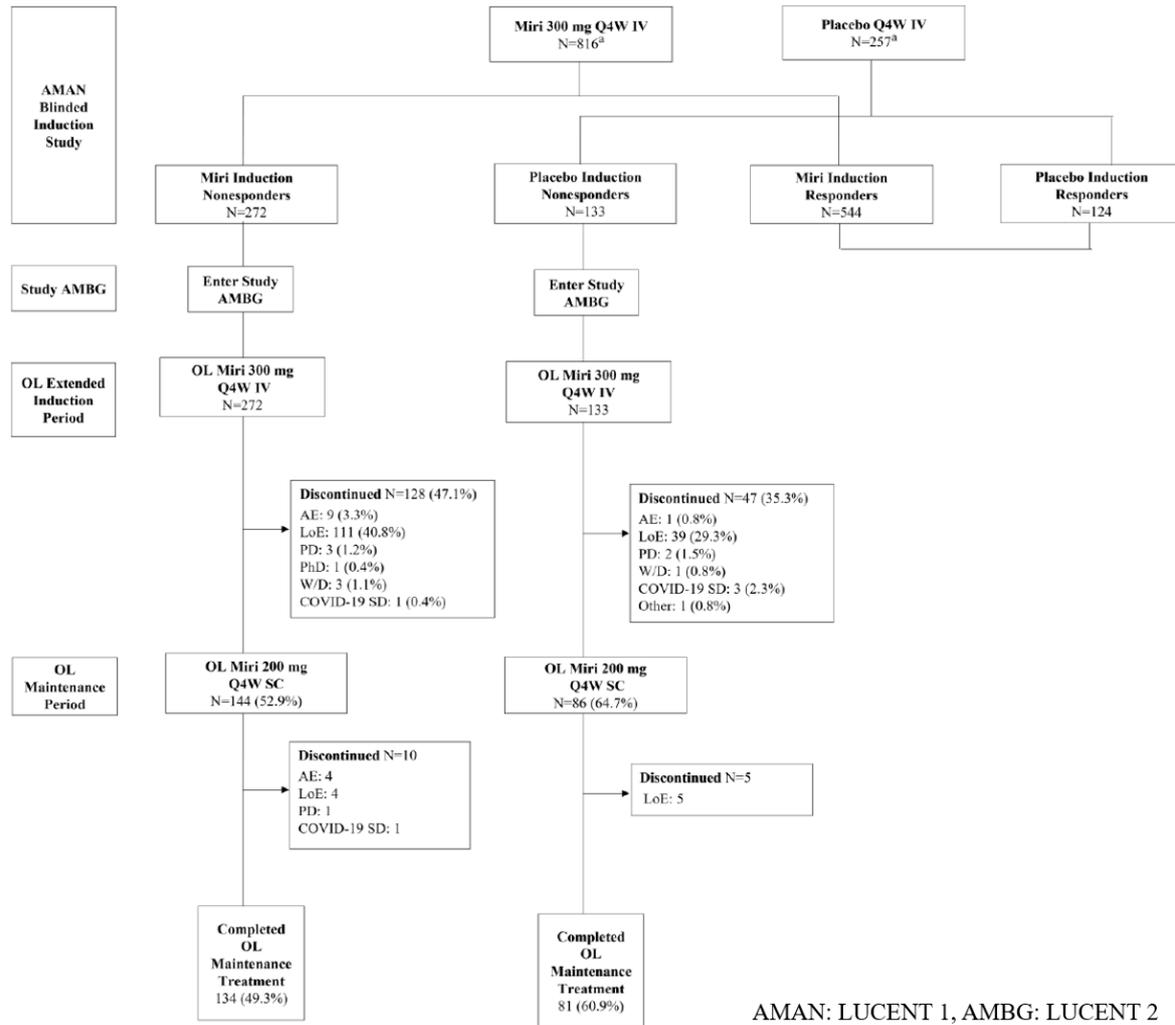


Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie LUCENT 2 (AMBG) - Induktions-Nicht-Ansprecher aus der Studie LUCENT 1 (AMAN) gemäß CONSORT

a: Patientenzahl bildet nur Patienten ab, die in Studie LUCENT 2 (AMBG) involviert sind

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; IV: Intravenös, Miri: Mirikizumab; LFU: Nicht nachverfolgbar (Lost to Follow Up); LoE: Fehlendes Ansprechen (Lack of Efficacy); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; OL: Unverblindet (Open Label); PD: Protokollabweichung (Protocol Deviation); PhD: Prüfarzentscheidung (Physician Decision); Q4W: Alle 4 Wochen; SC: Subkutan (Subcutaneous); SD: Studienunterbrechung (Study Disruption); W/D: Studienabbruch durch Patient (Withdrawal by Subject)

**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.*

Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien LUCENT 1 und LUCENT 2

Studie: LUCENT 1 und LUCENT 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienberichte zur LUCENT 1 und LUCENT 2 inkl. Appendices	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

---



---

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:

---

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt und sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt und sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich bei LUCENT 1 und LUCENT 2 um randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studien. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt und sowohl Patient als auch Behandler waren verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studien LUCENT 1 und LUCENT 2 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Todesfälle

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte Safety Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Klinische Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Stuhlfrequenz****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Rektale Blutung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Endoskopische Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Dauerhafte symptomatische Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Kortikosteroidfreie Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Histologisch-endoskopische mukosale Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Bowel Urgency****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Abdominelle Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Fatigue****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI:UC)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: IBDQ****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: SF-36****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte mITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um doppelblinde Studien.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte Safety Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

---

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:

---

---

### **Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**

Ergänzende Daten zur Subgruppenanalyse „Versagen auf eine frühere Therapie mit einem Biologikum oder mit Tofacitinib“ und zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT sowie Rücklaufquoten patientenberichteter Endpunkte der Studie LUCENT 2 befinden sich im separat verfügbaren Anhang 4-G.