

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirikizumab (Omvoh®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, 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

Stand: 10.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	14
Abkürzungsverzeichnis.....	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	21
4.2 Methodik	45
4.2.1 Fragestellung	45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	47
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	86
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	87
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	88
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	93
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	96
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	96
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	100
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	101
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	102
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	104
4.3.1.2.1.1 Studiendesign	110
4.3.1.2.1.2 Interventionen.....	112
4.3.1.2.1.3 Vor- und Begleitmedikation	113
4.3.1.2.1.4 Auswertungspopulationen und Datenschnitt.....	121
4.3.1.2.1.5 Patientencharakteristika der VIVID-1 Studie	122

4.3.1.2.1.6	Disposition der Patienten und Behandlungs- und Beobachtungsdauer.....	130
4.3.1.2.1.7	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	139
4.3.1.2.1.8	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	141
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	142
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	144
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	146
4.3.1.3.1.1	Mortalität	149
4.3.1.3.1.2	Morbidität	152
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	222
4.3.1.3.1.4	Sicherheit	233
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	250
4.3.1.3.2.1	Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die RCT VIVID-1 Studie	252
4.3.1.3.2.2	Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die VIVID-1 Studie.....	262
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für die VIVID-1 Studie	299
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	341
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	341
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	341
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	342
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	342
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	342
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	343
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	345
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	345
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	345
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	345
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	346
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	347
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	347
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	348
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	349
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	349
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	349
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	350
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	350
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	350
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	351
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	351
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	351
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	351
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	353

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	375
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	376
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	376
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	376
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	376
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	377
4.6	Referenzliste.....	378
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		391
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		395
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		398
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		399
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		408
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		436

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Teilpopulation A	23
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Teilpopulation B.....	24
Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation A aus der RCT VIVID-1	25
Tabelle 4-4: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation B aus der RCT VIVID-1	33
Tabelle 4-5: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn	46
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Teilpopulation A	47
Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Teilpopulation B.....	48
Tabelle 4-8: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte.....	61
Tabelle 4-9: Variablen des CDAI	63
Tabelle 4-10: Bestimmung der patientenberichteten Variablen des CDAI	63
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-18: Begleittherapie mit Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	115
Tabelle 4-19: Begleittherapien getrennt nach Wirkstoffklassen bei mindestens 5% der Patienten in einer Behandlungsgruppe in absteigender Häufigkeit in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	116
Tabelle 4-20: Begleittherapie mit Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	118

Tabelle 4-21: Begleittherapien getrennt nach Wirkstoffklassen bei mindestens 5% der Patienten in einer Behandlungsgruppe in absteigender Häufigkeit in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	119
Tabelle 4-22: Übersicht der Analysepopulationen für die vorliegende Nutzenbewertung ...	122
Tabelle 4-23: Demografische Charakteristika zu Baseline der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	123
Tabelle 4-24: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	124
Tabelle 4-25: Demografische Charakteristika zu Baseline der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	126
Tabelle 4-26: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	127
Tabelle 4-27: Versagen der Vortherapie für Morbus Crohn in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	129
Tabelle 4-28: Versagen der Vortherapie für Morbus Crohn in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	129
Tabelle 4-29: Disposition der Patienten in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	130
Tabelle 4-30: Behandlungsdauer in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	131
Tabelle 4-31: Beobachtungsdauer pro Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	132
Tabelle 4-32: Disposition der Patienten in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	135
Tabelle 4-33: Behandlungsdauer in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	136
Tabelle 4-34: Beobachtungsdauer pro Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	137
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Todesfälle	149
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	150
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	150
Tabelle 4-41: Operationalisierung von klinische Remission – PRO2.....	152

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Remission – PRO2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	153
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	155
Tabelle 4-45: Operationalisierung von kortikosteroidfreier klinischer Remission – PRO2 .	157
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	158
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	159
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Darm- und systemischen Symptomen – IBDQ.....	161
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Darm- und systemische Symptome – IBDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	162
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	164
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Stuhlfrequenz – CDAI-SF.....	166
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Stuhlfrequenz – CDAI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Stuhlfrequenz - CDAI-SF aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	167
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Stuhlfrequenz – CDAI-SF aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	168
Tabelle 4-57: Operationalisierung von imperativem Stuhldrang – Urgency NRS.....	170
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für imperativen Stuhldrang - Urgency NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt imperativer Stuhldrang - Urgency NRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	171
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	173
Tabelle 4-61: Operationalisierung von abdominellen Schmerzen - CDAI-AP.....	175

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für abdominelle Schmerzen – CDAI-AP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	176
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	178
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Fatigue – FACIT-Fatigue.....	180
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue – FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue – FACIT-Fatigue aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	181
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue – FACIT-Fatigue aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	183
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Depressionen – QIDS-SR16.....	185
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Depressionen – QIDS-SR16 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Depressionen - QIDS-SR16 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	186
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Depressionen - QIDS-SR16 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	187
Tabelle 4-73: Operationalisierung von EIM	189
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EIM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population, Patienten mit EIM zu Baseline).....	190
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten mit EIM zu Baseline).....	192
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Gesundheitszustandes - EQ-5D VAS	194
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand – EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand – EQ-5D VAS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	195
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand – EQ-5D VAS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	196
Tabelle 4-81: Operationalisierung des Gesundheitszustandes - PGRS.....	198
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand - PGRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	199

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	200
Tabelle 4-85: Operationalisierung des Gesundheitszustandes - PGIC.....	202
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand - PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)	203
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	204
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Gesundheitszustandes - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung).....	206
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand - WPAI-CD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population, Patienten, die zu Baseline berufstätig waren).....	208
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten, die zu Baseline berufstätig waren)	209
Tabelle 4-93: Operationalisierung des Allgemeinbefindens - CDAI-GWB.....	211
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeinbefinden – CDAI-GWB in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	212
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	213
Tabelle 4-97: Operationalisierung der Morbus Crohn-assoziierten Operationen	215
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbus Crohn-assoziierte Operationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	216
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	217
Tabelle 4-101: Operationalisierung der Fisteln.....	218
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fisteln in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Fisteln aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population, Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline).....	219

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Fisteln aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline).....	220
Tabelle 4-105: Operationalisierung von krankheitsspezifischer Lebensqualität - IBDQ	222
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	223
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	225
Tabelle 4-109: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität – SF-36	228
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	229
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	231
Tabelle 4-113: Operationalisierung von Sicherheit.....	233
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (Safety-Population).....	235
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (Safety-Population).....	236
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (Safety-Population)	238
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (Safety-Population).....	244
Tabelle 4-119: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu demografischen Charakteristika	252
Tabelle 4-120: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu vorherigen Therapien..	256
Tabelle 4-121: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu krankheitsspezifischen Charakteristika	259
Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu demografischen Charakteristika je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT- und Safety-Population).....	262

Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu vorherigen Therapien je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT- und Safety-Population).....	269
Tabelle 4-124: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu krankheitsspezifischen Charakteristika je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT- und Safety-Population).....	274
Tabelle 4-125: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu demografischen Charakteristika je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT- und Safety-Population).....	280
Tabelle 4-126: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu vorherigen Therapien je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT- und Safety-Population).....	287
Tabelle 4-127: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu krankheitsspezifischen Charakteristika je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT- und Safety-Population).....	293
Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	299
Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission - PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	301
Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome - IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	302
Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	302
Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse für den Endpunkt abdominelle Schmerzen - CDAI-AP aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	303
Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population, Patienten mit EIM zu Baseline).....	304
Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - EQ-5D VAS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	305
Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	306
Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	306

Tabelle 137: Subgruppenanalyse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	308
Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population).....	309
Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Jeglicher Schweregrad (Safety-Population).....	309
Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inkl. Anaphylaxie aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Jeglicher Schweregrad (Safety-Population).....	310
Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inkl. Anaphylaxie aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Nicht schwer (Safety-Population)	311
Tabelle 142: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Jeglicher Schweregrad (Safety-Population).....	311
Tabelle 143: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Nicht schwer (Safety-Population). 312	
Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	313
Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	315
Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	318
Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Stuhlfrequenz – CDAI-SF aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	320
Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	323
Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	326
Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Depressionen – QIDS-SR16 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	328

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten mit EIM zu Baseline).....	328
Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	329
Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	330
Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten, die zu Baseline berufstätig waren)	332
Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	333
Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	334
Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population).....	338
Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B: Schwer (Safety-Population) ...	338
Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B: Schwerwiegend (Safety-Population).....	339
Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B: Jeglicher Schweregrad (Safety-Population).....	340
Tabelle 4-161: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	342
Tabelle 4-162: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	343
Tabelle 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	343
Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	344
Tabelle 4-165: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	344
Tabelle 4-166: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	346
Tabelle 4-167: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	347

Tabelle 4-168: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	347
Tabelle 4-169: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	348
Tabelle 4-170: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen..	350
Tabelle 4-171: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	350
Tabelle 4-172: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation A aus der RCT VIVID-1.....	356
Tabelle 4-173: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation B aus der RCT VIVID-1.....	364
Tabelle 4-174: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	376
Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für VIVID-1 Studie	409
Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für VIVID-1 Studie.....	437

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Abbildung 2: Studiendesign der VIVID-1 Studie	111
Abbildung 3: Patientenfluss der Teilpopulation A der Studie VIVID-1 Studie.....	434
Abbildung 4: Patientenfluss der Teilpopulation B der Studie VIVID-1 Studie.....	435

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
5HT ₃	5-Hydroxytryptamin-3 Rezeptor
6-MP	6-Mercaptopurin
ACA	Available Case Analysis
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin-converting Enzyme)
ACG	American College of Gastroenterology
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANCOVA	Analysis of Covariance
AP	Abdominelle Schmerzen (Abdominal Pain)
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
CDAI-AP	Crohn's Disease Activity Index-Abdominelle Schmerzen (CDAI-Abdominal Pain)
CDAI-GWB	Crohn's Disease Activity Index-Allgemeinbefinden (CDAI-General Well-Being)
CDAI-SF	Crohn's Disease Activity Index–Stuhlfrequenz (CDAI-Stool Frequency)
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)

Abkürzung	Bedeutung
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d.h.	Das heißt
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DSI-CD	Disease Severity Index-Crohn's Disease
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EG	Europäische Gemeinschaft
EIM	Extraintestinale Manifestationen
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
FWER	Family-Wise Error Rate
g	Gram
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HLT	High Level Term nach MedDRA
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
i.v.	Intravenös
IBD-DI	Inflammatory Bowel Disease-Disability Index
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

Abkürzung	Bedeutung
IL-12/23	Interleukin-12/23
IL-12/23p40	Interleukin-12/23, p40-Untereinheit
IL-23p19	Interleukin 23, p19-Untereinheit
IOIBD	International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IWRS	Interactive-Web-Response-System
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LS	Least Squares
m ²	Quadratmeter
mBOCF	Modified Baseline Observation Carried Forward
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligram
MID	Minimal Important Difference
min.	Mindestens
mITT	Modifizierte Intention-to-treat (Population)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mNRI	Modified Nonresponder Imputation
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.a.	Nicht anwendbar
n.b.	Nicht berechnet
NRI	Nonresponder Imputation

Abkürzung	Bedeutung
NRS	Numerical Rating Scale
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OR	Odds Ratio
PAS	Primäre Analysepopulation (Primary Analysis Set)
PCS	Physical Component Summary
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGRS	Patient Global Rating of Severity
PRO2	Patient-reported Outcome 2 (Abdominal Pain and Stool Frequency)
PRO3	Patient-reported Outcome 3 (Abdominal Pain, Stool Frequency, and General Well-Being)
PT	Preferred Term nach MedDRA
QIDS-SR16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items)
RCT	Randomisierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
ROC	Receiver Operating Characteristic (Curves)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (Standard Error)
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease-Crohn's Disease
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u.a.	Unter Anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	<i>Versus</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WPAI-CD	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease
z.B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßigen Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle oder Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Im Zuge des am 15. Juni 2022 erfolgten Beratungsgesprächs und der zuletzt veröffentlichten Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit identischem Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung der zu bewertenden Patientenpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen.

Teilpopulation A:

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

Ein Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Antagonist¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab oder Risankizumab²)

Teilpopulation B:

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.

¹ Die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben (Fachinformation Humira® Stand Januar 2017).

² Risankizumab war nicht Teil der vom G-BA im Zuge des Beratungsgesprächs festgelegten ZVT und wurde durch die Lilly Deutschland GmbH ergänzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirikizumab:

Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab oder Risankizumab)^{3,4}.

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

Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich randomisierte klinische Studien (RCT) der Evidenzklasse Ib herangezogen.

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 sind die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von RCT mit Mirikizumab zur Beantwortung der Fragestellung für Teilpopulation A bzw. Teilpopulation B aufgeführt.

³ Risankizumab war nicht Teil der vom G-BA im Zuge des Beratungsgesprächs festgelegten ZVT und wurde durch die Lilly Deutschland GmbH ergänzt.

⁴ In der Niederschrift zum Beratungsgespräch benannte der G-BA die ZVT für Teilpopulation B wie folgt „Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)“ [1]. Konsistent mit aktuellen Nutzenbewertungsbeschlüssen geht Lilly davon aus, dass der G-BA die ZVT wie folgt angepasst hat „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)“.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Teilpopulation A

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	1	Andere Patientenpopulation	1
Intervention	Behandlung mit Mirikizumab gemäß Fachinformation Induktionstherapie: Intravenöse Infusion von Mirikizumab 900 mg (3 x 300 mg) in Woche 0, 4 und 8 Erhaltungstherapie: Subkutane Injektion von Mirikizumab 300 mg (1 x 100 mg + 1 x 200 mg) alle 4 Wochen	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungsschemata	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab, Risankizumab)	3	Andere Vergleichstherapie	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	Mindestens 24 Wochen	6	Weniger als 24 Wochen	6
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) ^a	7
mg: Milligramm; TNF: Tumornekrosefaktor; z.B.: Zum Beispiel a: Hierzu zählen auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.				

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Teilpopulation B

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	1	Andere Patientenpopulation	1
Intervention	Behandlung mit Mirikizumab gemäß Fachinformation Induktionstherapie: Intravenöse Infusion von Mirikizumab 900 mg (3 x 300 mg) in Woche 0, 4 und 8 Erhaltungstherapie: Subkutane Injektion von Mirikizumab 300 mg (1 x 100 mg + 1 x 200 mg) alle 4 Wochen	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungsschemata	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab, Risankizumab)	3	Andere Vergleichstherapie	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	Mindestens 24 Wochen	6	Weniger als 24 Wochen	6
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) ^a	7
mg: Milligramm; TNF: Tumornekrosefaktor, z.B.: Zum Beispiel				
a: Hierzu zählen auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.				

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

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung identifizierten VIVID-1 Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch

untersucht. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studie und jeden Endpunkt richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die VIVID-1 Studie entspricht der Evidenzstufe 1b gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Die Methodik der Studie entspricht zudem internationalen Standards evidenzbasierter Medizin und wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden geplant und durchgeführt.

Da nur eine RCT eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht relevant.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die VIVID-1 Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebo-kontrollierte Parallelarmstudie der Phase III im Double-Dummy-Design. In die VIVID-1 Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn eingeschlossen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen hatten, nicht mehr darauf ansprachen oder eine Unverträglichkeit gezeigt hatten. Die Studie hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn zu untersuchen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist in beiden Teilpopulationen der Vergleich von Mirikizumab zu Ustekinumab, eine der vom G-BA bestimmten ZVT, relevant.

Teilpopulation A

In Tabelle 4-3 werden die Ergebnisse der VIVID-1 Studie und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab bei Teilpopulation A zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation A aus der RCT VIVID-1

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Mortalität		
Todesfälle	n.b.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Morbidität		
Klinische Remission		
Klinische Remission – PRO2	1,08 [0,90; 1,29]; 0,411	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	1,04 [0,84; 1,29]; 0,691	
Symptomatik		
Darmsymptome – IBDQ: Verbesserung um ≥9 Punkte ^b	1,02 [0,89; 1,16]; 0,774	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Systemische Symptome - IBDQ: Verbesserung um ≥4,5 Punkte ^b	0,98 [0,84; 1,14]; 0,769	

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Stuhlfrequenz – CDAI-SF: Verbesserung um ≥15%	1,01 [0,91; 1,12]; 0,907	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS		
Remission des imperativen Stuhl- drangs (≤2 Punkte)	1,06 [0,83; 1,35]; 0,629	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Verbesserung um ≥3 Punkte	1,11 [0,91; 1,34]; 0,291	
Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP:		
AP = 0 (Schmerzfreiheit)	1,19 [0,83; 1,73]; 0,339	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Verbesserung um ≥0,45 Punkte ^b	0,94 [0,83; 1,05]; 0,273	
Fatigue – FACIT-Fatigue:		
Verbesserung um ≥8 Punkte	0,93 [0,75; 1,14]; 0,490	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Verbesserung um ≥9 Punkte	0,97 [0,77; 1,21]; 0,783	
Depressionen – QIDS-SR16: Verbesserung um ≥4,05 Punkte ^b	0,87 [0,62; 1,23]; 0,438	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Extraintestinale Manifestationen (EIM):		
Abklingen aller EIM	0,87 [0,63; 1,19]; 0,392	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Abklingen der EIM Arthri- tis/Arthralgie	0,89 [0,61; 1,28]; 0,519	
Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥15 Punkte ^b	0,94 [0,79; 1,12]; 0,499	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Gesundheitszustand – PGRS: Verbesserung um ≥1 Punkt	1,11 [0,97; 1,28]; 0,118	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Gesundheitszustand – PGIC: Jegliche Verbesserung (Score von 1-3)	0,94 [0,86; 1,02]; 0,149	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Gesundheitszustand - WPAI-CD (Akti- vitätsbeeinträchtigung): Abnahme um ≥15% ^b	1,04 [0,85; 1,28]; 0,690	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB: Verbesserung um ≥0,6 Punkte ^b	1,06 [0,93; 1,21]; 0,372	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen		
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	6,46 [0,37; >100]; 0,185	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Fisteln: Verschluss aller drainierenden Hautfisteln	1,04 [0,31; 3,44]; 0,950	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ:		

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Gesamtscore: Verbesserung um ≥28,8 Punkte ^b	1,03 [0,89; 1,20]; 0,659	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Emotionale Funktion: Verbesserung um ≥10,8 Punkte ^b	1,01 [0,85; 1,20]; 0,888	
Sozialfunktion: Verbesserung um ≥4,5 Punkte ^b	0,96 [0,83; 1,10]; 0,536	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36		
SF-36 PCS: Verbesserung um ≥9,4 Punkte ^b	1,05 [0,85; 1,29]; 0,656	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
SF-36 MCS: Verbesserung um ≥9,6 Punkte ^b	0,92 [0,70; 1,22]; 0,581	
Sicherheit		
UE Gesamtraten:		
Jeglicher Schweregrad ^c	1,03 [0,92; 1,15]; 0,666	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen / Kein Schaden
Nicht schwer	1,02 [0,89; 1,17]; 0,762	
Schwer	1,08 [0,54; 2,15]; 1,000	
Schwerwiegend ^d	0,78 [0,41; 1,48]; 0,465	
UE, die zum Abbruch der Studien- behandlung führten	2,48 [0,86; 7,13]; 0,117	
UESI ^e	– ^f	
AP: Abdominal Pain; CDAI-AP: Crohn's Disease Activity Index-Abdominal Pain; CDAI-GWB: Crohn's Disease Activity Index-General Well-Being; CDAI-SF: Crohn's Disease Activity Index–Stool Frequency; EIM: Extraintestinale Manifestation(en); EQ-5D: European Quality of Life 5–Dimension; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n.b.: Nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease a: Bis auf die Endpunkte Todesfälle, Morbus Crohn-assoziierte Operationen und Sicherheit, bei denen keine Imputation fehlender Werte vorgenommen wurde, ist jeweils das Ergebnis der NRI-Analyse dargestellt. b: Der Schwellenwert entspricht mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments. c: Ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können d: Einschließlich Nicht-TEAEs. e: Zu den UESI zählten: Hepatische Ereignisse; Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen; Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie; Reaktionen an der		

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Injektions-/Infusionsstelle; kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse; Malignität; Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten f: Es traten keine Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied auf, daher wird an dieser Stelle auf die Darstellung aller Daten verzichtet.		

Mortalität

Während der Behandlungsphase hat sich ein Todesfall (0,6%) aufgrund einer Sepsis in der Behandlungsgruppe Ustekinumab ereignet. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

Morbidität

Klinische Remission

Klinische Remission – Patient-reported Outcome 2 (PRO2)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,90; 1,29]; p=0,411).

Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,84; 1,29]; p=0,691).

Symptomatik

Darm- und systemische Symptome – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Darmsymptome um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 9 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,02 [0,89; 1,16]; p=0,774)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten systemischen Symptome um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,98 [0,84; 1,14]; p=0,769)

Stuhlfrequenz (SF) – Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-SF

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Stuhlfrequenz nach CDAI-SF kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,01 [0,91; 1,12]; p=0,907).

Imperativer Stuhldrang – Urgency Numerical Rating Scale (Urgency NRS)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt imperativer Stuhldrang nach Urgency NRS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten, die eine Remission des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs (≤ 2 Punkte gemäß Urgency-NRS) erreichten (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,06 [0,83; 1,35]; p=0,629)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte gemäß Urgency-NRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,91; 1,34]; p=0,291)

Abdominelle Schmerzen (AP) – CDAI-AP

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt abdominelle Schmerzen nach CDAI-AP kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten, die Schmerzfreiheit erreichten, entsprechend AP = 0 gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,19 [0,83; 1,73]; p=0,339)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,94 [0,83; 1,05]; p=0,273).

Fatigue – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue-Skala (FACIT-Fatigue)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fatigue nach FACIT-Fatigue kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 8 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,93 [0,75; 1,14]; p=0,490)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 9 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,97 [0,77; 1,21]; p=0,783)

Depressionen – Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Skala (QIDS-SR16)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Depressionen nach QIDS-SR16 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Depressionen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,05 Punkte gemäß QIDS-SR16 (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,87 [0,62; 1,23]; p=0,438)

Extraintestinale Manifestationen (EIM)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen bei Patienten mit EIM zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Abklingen aller EIM (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,392)
- Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,89 [0,61; 1,28]; p=0,519)

Gesundheitszustand***Gesundheitszustand – European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte gemäß EQ-5D VAS (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,94 [0,79; 1,12]; p=0,499)

Gesundheitszustand - Patient Global Rating of Severity-Skala (PGRS)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGRS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens einen Punkt gemäß PGRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,97; 1,28]; p=0,118)

Gesundheitszustand - Patient Global Impression of Change-Skala (PGIC)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGIC kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands gemäß PGIC (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,94 [0,86; 1,02]; p=0,149)

Gesundheitszustand – Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease (WPAI-CD) (Aktivitätsbeeinträchtigung)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich bei berufstätigen Patienten für den Endpunkt Gesundheitszustand nach WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 1,5 Punkte gemäß WPAI-CD [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,85; 1,28]; p=0,690)

Allgemeinbefinden – CDAI-General Well-Being (CDAI-GWB)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Allgemeinbefinden nach CDAI-GWB kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Allgemeinbefindens um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,6 Punkte gemäß CDAI-GWB (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,06 [0,93; 1,21]; p=0,372)

Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen

Morbus Crohn-assoziierte Operationen

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 6,46 [0,37; >100]; p=0,185). Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

Fisteln

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fisteln (Verschluss drainierender Hautfisteln) bei Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,31; 3,44]; p=0,950).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten krankheitsspezifischen Lebensqualität um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 28,8 Punkte gemäß IBDQ-Gesamtscore (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,03 [0,89; 1,20]; p=0,659)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten emotionalen Funktion um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 10,8 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,01 [0,85; 1,20]; p=0,888)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Sozialfunktion um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,96 [0,83; 1,10]; p=0,536)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten physischen Verfassung um mindestens 9,4 Punkte gemäß der Physical Component Summary (PCS)-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,05 [0,85; 1,29]; p=0,656)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten mentalen Verfassung um mindestens 9,6 Punkte gemäß der Mental Component Summary (MCS)-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,92 [0,70; 1,22]; p=0,581)

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamtraten

Bei den Patienten der Teilpopulation A zeigten sich unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UE Gesamtraten (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten).

UE von speziellem Interesse (UESI)

Bei Betrachtung der UESI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Teilpopulation B

In Tabelle 4-4 werden die Ergebnisse der VIVID-1 Studie und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab bei Teilpopulation B zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation B aus der RCT VIVID-1

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahr- scheinlichkeit der Aussage
Mortalität		
Todesfälle	n.b.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Morbidität		
Klinische Remission		
Klinische Remission – PRO2	1,10 [0,90; 1,36]; 0,341	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	1,12 [0,87; 1,46]; 0,367	
Symptomatik		
Darmsymptome – IBDQ: Verbesserung um ≥ 9 Punkte ^b	1,06 [0,91; 1,23]; 0,431	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Systemische Symptome - IBDQ: Verbesserung um $\geq 4,5$ Punkte ^b	1,20 [0,98; 1,47]; 0,073	
Stuhlfrequenz – CDAI-SF: Verbesserung um $\geq 15\%$	1,13 [0,99; 1,29]; 0,064	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS		
Remission des imperativen Stuhldrangs (≤ 2 Punkte)	1,38 [1,03; 1,85]; 0,024	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verbesserung um ≥ 3 Punkte	1,11 [0,90; 1,36]; 0,323	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Abdominelle Schmerzen – CDAI- AP:		
AP = 0 (Schmerzfreiheit)	1,60 [1,05; 2,44]; 0,023	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte ^b	1,24 [1,06; 1,45]; 0,004	
Fatigue – FACIT-Fatigue:		
Verbesserung um ≥ 8 Punkte	1,22 [0,91; 1,62]; 0,170	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung um ≥ 9 Punkte	1,33 [0,96; 1,83]; 0,075	
Depressionen – QIDS-SR16: Verbesserung um $\geq 4,05$ Punkte ^b	1,41 [0,93; 2,14]; 0,101	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Extraintestinale Manifestationen:		
Abklingen aller EIM	1,28 [0,85; 1,93]; 0,197	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie	1,16 [0,75; 1,80]; 0,490	

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥15 Punkte ^b	1,20 [0,97; 1,48]; 0,086	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand – PGRS: Verbesserung um ≥1 Punkt	1,12 [0,96; 1,31]; 0,125	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand – PGIC: Jegliche Verbesserung (Score von 1-3)	1,08 [0,96; 1,22]; 0,190	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung): Abnahme um ≥15% ^b	1,09 [0,86; 1,38]; 0,483	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Allgemeinbefinden - CDAI-GWB: Verbesserung um ≥0,6 Punkte ^b	1,19 [1,01; 1,39]; 0,025	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen		
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	0,97 [0,09; 10,57]; 1,000	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Fisteln: Verschluss aller drainierenden Hautfisteln	1,28 [0,39; 4,26]; 0,693	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ:		
Gesamtscore: Verbesserung um ≥28,8 Punkte ^b	1,08 [0,90; 1,31]; 0,390	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Emotionale Funktion: Verbesserung um ≥10,8 Punkte ^b	1,05 [0,85; 1,30]; 0,669	
Sozialfunktion: Verbesserung um ≥4,5 Punkte ^b	1,03 [0,86; 1,24]; 0,754	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36		
SF-36 PCS: Verbesserung um ≥9,4 Punkte ^b	1,05 [0,83; 1,33]; 0,669	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
SF-36 MCS: Verbesserung um ≥9,6 Punkte ^b	1,02 [0,72; 1,45]; 0,901	
Sicherheit		
UE Gesamtraten:		Zusatznutzen nicht nachgewiesen / Kein Schaden
Jeglicher Schweregrad ^c	1,00 [0,92; 1,09]; 1,000	
Nicht schwer	0,97 [0,86; 1,09]; 0,650	

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahr- scheinlichkeit der Aussage
Schwer	1,27 [0,69; 2,33]; 0,512	
Schwerwiegend ^d	1,10 [0,66; 1,81]; 0,772	
UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten	1,45 [0,48; 4,43]; 0,597	
UESI ^{e,f}		
UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen		
Jeglicher Schweregrad	0,80 [0,66; 0,97]; 0,033	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Nicht schwer	0,79 [0,64; 0,98]; 0,041	

AP: Abdominal Pain; CDAI-AP: Crohn's Disease Activity Index-Abdominal Pain; CDAI-GWB: Crohn's Disease Activity Index-General Well-Being; CDAI-SF: Crohn's Disease Activity Index–Stool Frequency; EIM: Extraintestinale Manifestation(en); EQ-5D: European Quality of Life 5–Dimension; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n.b.: Nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease

a: Bis auf die Endpunkte Todesfälle, Morbus Crohn-assoziierte Operationen und Sicherheit, bei denen keine Imputation fehlender Werte vorgenommen wurde, ist jeweils das Ergebnis der NRI-Analyse dargestellt.

b: Der Schwellenwert entspricht mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments.

c: Ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können

d: Einschließlich Nicht-TEAEs.

e: Zu den UESI zählten: Hepatische Ereignisse; Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen; Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie; Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle; kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse; Malignität; Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten

f: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.

Mortalität

Es sind in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität**Klinische Remission*****Klinische Remission – PRO2***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,10 [0,90; 1,36]; p=0,341).

Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,12 [0,87; 1,46]; p=0,367).

Symptomatik***Darm- und systemische Symptome – IBDQ***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Darmsymptome um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 9 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,06 [0,91; 1,23]; p=0,431)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten systemischen Symptome um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,20 [0,98; 1,47]; p=0,073)

Stuhlfrequenz – CDAI-SF

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Stuhlfrequenz nach CDAI-SF kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,13 [0,99; 1,29]; p=0,064).

Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt imperativer Stuhldrang nach Urgency NRS bei beiden Responsekriterien ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Anteil der Patienten, die eine Remission des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs (≤ 2 Punkte gemäß Urgency-NRS) erreichten (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,38 [1,03; 1,85]; p=0,024**)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte gemäß Urgency-NRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,90; 1,36]; p=0,323)

Die Wahrscheinlichkeit, eine Remission des imperativen Stuhldrangs zu erreichen, ist für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 38% signifikant höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Somit ergibt sich für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS bei Teilpopulation B ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt abdominelle Schmerzen nach CDAI-AP bei beiden Responsekriterien ein gleichgerichteter signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Anteil der Patienten, die Schmerzfreiheit erreichten, entsprechend AP = 0 gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,60 [1,05; 2,44]; p=0,023**)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,24 [1,06; 1,45]; p=0,004**).

Die Wahrscheinlichkeit, das wichtige Therapieziel Schmerzfreiheit (AP = 0) bzw. eine klinisch relevante Verbesserung der abdominalen Schmerzen zu erreichen, ist für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 60% bzw. 24% signifikant höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Somit ergibt sich für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP bei Teilpopulation B ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Fatigue – FACIT-Fatigue

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fatigue nach FACIT-Fatigue kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 8 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,22 [0,91; 1,62]; p=0,170)

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 9 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,33 [0,96; 1,83]; p=0,075)

Depressionen – QIDS-SR16

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Depressionen nach QIDS-SR16 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Depressionen um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,05 Punkte gemäß QIDS-SR16 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,41 [0,93; 2,14]; p=0,101)

Extraintestinale Manifestationen

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) bei Patienten mit EIM zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Abklingen aller EIM (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,28 [0,85; 1,93]; p=0,197)
- Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,16 [0,75; 1,80]; p=0,490)

Gesundheitszustand

Gesundheitszustand – EQ-5D VAS

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte gemäß EQ-5D VAS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,20 [0,97; 1,48]; p=0,086)

Gesundheitszustand - PGRS

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGRS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens einen Punkt gemäß PGRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,12 [0,96; 1,31]; p=0,125)

Gesundheitszustand - PGIC

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGIC kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands gemäß PGIC (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,96; 1,22]; p=0,190)

Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich bei berufstätigen Patienten für den Endpunkt Gesundheitszustand nach WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 1,5 Punkte gemäß WPAI-CD [95%-KI]; p-Wert: 1,09 [0,86; 1,38]; p=0,483)

Allgemeinbefinden – CDAI-GWB

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Allgemeinbefinden nach CDAI-GWB ein signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Allgemeinbefindens um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 0,6 Punkte gemäß CDAI-GWB (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,19 [1,01; 1,39]; p=0,025**)

Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des Allgemeinbefindens nach CDAI-GWB zu erreichen, ist für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 19% höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB bei Teilpopulation B ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen***Morbus Crohn-assoziierte Operationen***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,97 [0,09; 10,57]; p=1,000). Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

Fisteln

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fisteln (Verschluss drainierender Hautfisteln) bei Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,28 [0,39; 4,26]; p=0,693).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten krankheitsspezifischen Lebensqualität um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 28,8 Punkte gemäß IBDQ-Gesamtscore (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,90; 1,31]; p=0,390)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten emotionalen Funktion um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 10,8 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,05 [0,85; 1,30]; p=0,669)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Sozialfunktion um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,03 [0,86; 1,24]; p=0,754)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten physischen Verfassung um mindestens 9,4 Punkte gemäß der PCS-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,05 [0,83; 1,33]; p=0,669)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten mentalen Verfassung um mindestens 9,6 Punkte gemäß der MCS-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,02 [0,72; 1,45]; p=0,901)

Sicherheit

UE Gesamtraten

Bei den Patienten der Teilpopulation B zeigten sich unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UE Gesamtraten (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten).

UESI

Bei Betrachtung der UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen zeigte sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Jeglicher Schweregrad (RR [95%-KI]; p-Wert: **0,80 [0,66; 0,97]; p=0,033**)
- Nicht schwer (RR [95%-KI]; p-Wert: **0,79 [0,64; 0,98]; p=0,041**)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, welche zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zählt. Die Symptome der Erkrankung treten im Allgemeinen schubförmig remittierend auf. Die Manifestation eines akuten Schubs kann plötzlich erfolgen, bei manchen Patienten zeigt sich aber auch eine langsame, kontinuierliche Verschlechterung des Gesundheitszustands. Unbehandelt weist die Erkrankung einen progressiven Charakter auf, wodurch es zu strukturellen Schädigungen des Darms mit fortschreitendem Verlust intestinaler Funktionen und Beeinträchtigungen der Patienten kommt. Darmwand-überschreitende Entzündungen können Adhäsionen von Darmschlingen (Konglomerattumorbildung) sowie Fisteln und Abszesse zur Folge haben. Insbesondere die Bildung anorektaler Fisteln ist charakteristisch für Morbus Crohn. Die meisten Patienten weisen bei der Diagnose einen inflammatorischen Phänotyp der Erkrankung auf und nur etwa 20% der Patienten zeigen bereits initial Darmschädigungen wie Strikturen, Fisteln oder Abszesse. Im Lauf der Zeit sind jedoch etwa die Hälfte der Patienten von solchen Darmschädigungen betroffen und diese führen nicht selten zu chirurgischen Eingriffen. Subklinische Entzündungen, die oftmals auch während Phasen einer klinischen Remission persistieren, sind ursächlich für die Entwicklung dieser Komplikationen.

Die Symptomatik der Erkrankung ist für die Patienten besonders belastend und wirkt sich auf nahezu alle Lebensbereiche aus. Zu den häufigsten und gleichzeitig belastendsten körperlichen Symptomen zählen Diarrhoe, abdominelle Schmerzen/Bauchkrämpfe und imperativer Stuhl-drang. Da die Erkrankung häufig bereits in jungen Jahren auftritt, müssen die Patienten lernen, mit der oftmals schweren Symptomatik, die sich über Jahre erstrecken kann, adäquat umzugehen und ihr Leben danach auszurichten. Während Diarrhoe und abdominelle Schmerzen von Patienten und Ärzten gleichermaßen als sehr unangenehm wahrgenommen bzw. eingeschätzt werden, wird das Ausmaß der Belastung durch den imperativen Stuhl-drang von Ärzten unterschätzt. Die Bedeutung der Einschränkungen von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wird dadurch deutlich, dass im Rahmen der Aktualisierung der STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) Empfehlungen die Normalisierung der Lebensqualität und die Abwesenheit von Beeinträchtigungen als langfristige Therapieziele neu aufgenommen wurden.

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen haben sich in den vergangenen Jahren stark weiterentwickelt. Fortschrittliche Therapien weisen ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil auf als die schon länger auf dem Markt erhältlichen Immunmodulatoren, und haben diese dementsprechend in den Hintergrund treten lassen. Trotz der Verfügbarkeit einiger Behandlungsmöglichkeiten besteht weiterhin ein hoher Bedarf an therapeutischen Alternativen. Bislang erreichen nur etwa 30-60% der Patienten mit

chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen überhaupt eine Remission und diese kann häufig auch nicht stabil über die Zeit aufrechterhalten werden.

Eine Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten und dadurch bedingte Verbesserung der Behandlungskonzepte ist elementar, um das langfristige Erreichen geltender Therapieziele zu ermöglichen. Vor diesem Hintergrund ist ein umfassendes Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten essenziell, welches verschiedene Wirkmechanismen und Wirkstoffe beinhaltet. Unterschiedliche Behandlungsoptionen erlauben es, den Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen, so dass eine Normalisierung der Lebensqualität sowie Abwesenheit von Beeinträchtigungen erreicht werden kann und idealerweise auch eine tiefe Remission erzielt werden kann, so dass strukturelle Schleimhautschäden so gering wie möglich gehalten werden.

Teilpopulation A

In der Gesamtschau ist bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der ZVT Ustekinumab nachgewiesen.

Teilpopulation B

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab bei Teilpopulation B sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 4-4):

- **Morbidität**
 - *Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS*: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
 - *Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP*: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
 - *Allgemeinbefinden – CDAI-GWB*: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
- **Sicherheit**
 - *UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen - Jeglicher Schweregrad*: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
 - *UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen - Nicht schwer*: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab

Die Mehrheit der Patienten in Teilpopulation B zeigte zu Baseline eine hohe Krankheitsaktivität mit einer ausgeprägten und schweren Symptomatik. Die Patienten hatten eine Krankengeschichte von mehr als 9 Jahren und zahlreiche Vorthapien mit sowohl konventionellen Therapien als auch Biologika. Zu den charakteristischen und für Patienten mit Morbus Crohn besonders belastenden Symptomen zählen imperativer Stuhldrang und abdominelle Schmerzen.

Diese Symptome sind nicht nur typische Krankheitsmerkmale, sondern beeinträchtigen den Alltag und die Lebensqualität der Patienten erheblich. In einer globalen Patientenbefragung gaben über 60% der Befragten an, dass imperativer Stuhldrang und abdominelle Schmerzen die Symptome seien, die ihren Alltag am stärksten einschränken und belasten. Die Behandlung mit Mirikizumab ermöglicht eine weitgehende Beschwerdefreiheit und Remission dieser zentralen und besonders schwerwiegenden Kersymptome des Morbus Crohn. Dass sich die Patienten unter Behandlung mit Mirikizumab besser fühlen als unter der Therapie mit Ustekinumab spiegelt sich in den Ergebnissen des Endpunkts Allgemeinbefinden (CDAI-GWB) wider, wodurch die Ergebnisse zu den Kersymptomen bestätigt werden. Bei zahlreichen weiteren Endpunkten zeigen sich numerische Vorteile von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. Hierunter fallen klinische und kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2, systemische Symptome – IBDQ, Stuhlfrequenz - CDAI-SF, Fatigue – FACIT-Fatigue, Depressionen – QIDS-SR16, Abklingen aller EIM und der EIM Arthritis/Arthralgie, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGRS) und Verschluss aller drainierenden Hautfisteln. Insgesamt zeigt Mirikizumab gegenüber Ustekinumab einen konsistenten und gleichgerichteten Behandlungseffekt, was in der Gesamtschau die Robustheit der Ergebnisse belegt. Zusätzlich weist Mirikizumab ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Bei der Bewertung der Ergebnisse der VIVID-1 Studie sollte zudem beachtet werden, dass Ustekinumab subkutan (s.c.) fachinformationskonform in maximaler Dosierung alle 8 Wochen verabreicht wurde und daher insgesamt von einer konservativen Schätzung des Nutzens von Mirikizumab auszugehen ist. Nach ersten Ergebnissen der Verlängerungsstudie VIVID-2 bleibt die Wirksamkeit von Mirikizumab in der Standarddosierung hinsichtlich klinischer und endoskopischer Endpunkte über zusätzliche 2 Jahre stabil oder zeigt eine weitere Verbesserung. So verbessern sich beispielsweise auch die Ergebnisse für die Endpunkte abdominelle Schmerzen und imperativer Stuhldrang über die Zeit. Das günstige Sicherheitsprofil bleibt auch unter der Langzeitbehandlung mit Mirikizumab erhalten. Zudem profitieren einige Patienten von einem Wechsel der Therapie von Ustekinumab auf Mirikizumab s.c..

Mirikizumab bietet somit einen bedeutenden Mehrwert insbesondere für Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben und damit als schwer behandelbar gelten. Für diese Patienten besteht auch mit den bislang verfügbaren Therapieoptionen ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. Vor diesem Hintergrund und angesichts der Schwere der Symptomatik, der erheblichen Einschränkungen und der hohen Krankheitslast von Patienten mit Morbus Crohn wird der Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei Teilpopulation B insgesamt mit dem Ausmaß „gering“ eingestuft.

Aufgrund der hohen Aussagekraft der VIVID-1 Studie mit dem direkten Vergleich vs. Ustekinumab als ZVT ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt mit einem „Hinweis“ zu bewerten.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

In der Gesamtschau unter Berücksichtigung der schweren, besonders belastenden Symptomatik, der erheblichen Einschränkungen der Patienten und im Einklang mit § 5 Abs. 7 Verordnung

über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) zeigte sich für Mirikizumab gegenüber Ustekinumab eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Ustekinumab s.c. wurde fachinformationskonform in maximaler Dosierung alle 8 Wochen verabreicht, sodass von einem konservativen Ansatz mit robusten Therapieeffekten ausgegangen werden kann. Es ergibt sich somit ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab für alle Patienten der Teilpopulation B**, d.h. erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben.

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in folgendem Anwendungsgebiet:

Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle oder Biologika-Behandlung unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen [2].

Im Zuge des am 15. Juni 2022 erfolgten Beratungsgesprächs und der zuletzt veröffentlichten Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit identischem Anwendungsgebiet [3, 4] hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung der zu bewertenden Patientenpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen [1].

Teilpopulation A:

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.

Teilpopulation B:

Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.

In Tabelle 4-5 ist die ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet dargelegt (Begründung und weitere Ausführungen siehe Modul 3).

Tabelle 4-5: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	<u>Durch den G-BA festgelegt:</u> Ein TNF- α -Antagonist ^a (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
	<u>Durch Lilly ergänzt:</u> Risankizumab
B: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben	<u>Durch den G-BA festgelegt^b:</u> Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten ^a (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)
	<u>Durch Lilly ergänzt:</u> Risankizumab
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Die Anwendungsgebiete der TNF-α-Antagonisten setzen voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben [5] b: In der Niederschrift zum Beratungsgespräch benannte der G-BA die ZVT für Teilpopulation B wie folgt „Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)“ (Niederschrift_G-BA). Konsistent mit aktuellen Nutzenbewertungsbeschlüssen geht Lilly davon aus, dass der G-BA die ZVT wie folgt angepasst hat „Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)“.	

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

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

Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich randomisierte klinische Studien (RCT) der 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 tabellari-schen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. un-terschiedliche 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.

In Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 werden die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von RCT mit Mirikizumab zur Beantwortung der Fragestellung für Teilpopulation A bzw. Teilpopula-tion B gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt und anschließend begründet.

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Teilpopulation A

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopula-tion	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzu-reichend angesprochen, das Anspre-chen verloren oder diese nicht vertragen haben	1	Andere Patientenpopulation	1
Intervention	Behandlung mit Mirikizumab gemäß Fachinformation Induktionstherapie: Intravenöse Infu-sion von Mirikizumab 900 mg (3 x 300 mg) in Woche 0, 4 und 8 Erhaltungstherapie: Subkutane Injek-tion von Mirikizumab 300 mg (1 x 100 mg + 1 x 200 mg) alle 4 Wo-chen	2	Andere Intervention oder abwei-chende Dosierungsschemata	2

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab, Risankizumab)	3	Andere Vergleichstherapie	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	Mindestens 24 Wochen	6	Weniger als 24 Wochen	6
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) ^a	7
mg: Milligramm; TNF: Tumornekrosefaktor; z.B.: Zum Beispiel a: Hierzu zählen auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.				

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Teilpopulation B

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	1	Andere Patientenpopulation	1
Intervention	Behandlung mit Mirikizumab gemäß Fachinformation Induktionstherapie: Intravenöse Infusion von Mirikizumab 900 mg (3 x 300 mg) in Woche 0, 4 und 8 Erhaltungstherapie: Subkutane Injektion von Mirikizumab 300 mg (1 x 100 mg + 1 x 200 mg) alle 4 Wochen	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungsschemata	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab, Risankizumab)	3	Andere Vergleichstherapie	3

Parameter	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
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	Mindestens 24 Wochen	6	Weniger als 24 Wochen	6
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) ^a	7
mg: Milligramm; TNF: Tumornekrosefaktor; z.B.: Zum Beispiel a: Hierzu zählen auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.				

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung werden gemäß Fragestellung nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation Erwachsene mit mittelschwererem bis schwererem aktivem Morbus Crohn umfassen, die

- auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A);
- auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben (Teilpopulation B) [1].

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung werden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Mirikizumab im Einklang mit den Angaben der Fachinformation verabreicht wird: Intravenöse Infusion von Mirikizumab 900 mg (3 x 300 mg) in Woche 0, 4 und 8 in der Induktionsphase und subkutane Injektion von Mirikizumab 300 mg (1 x 100 mg + 1 x 200 mg) alle 4 Wochen in der Erhaltungsphase [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Basierend auf den Festlegungen zur ZVT im Rahmen des Beratungsgesprächs am 15. Juni 2022 gemäß § 8 Absatz 1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-070), den zum Zeitpunkt der Dossiererstellung zuletzt veröffentlichten Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit identischem Anwendungsgebiet [1, 3,

4] und der Ergänzung von Lilly ergibt sich als ZVT für Mirikizumab (Begründung und weitere Ausführungen siehe Modul 3):

- Teilpopulation A: Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab, Risankizumab)
- Teilpopulation B: Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab, Risankizumab) [3]

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 [6].

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 Endpunktes 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 Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar [7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Primäres Ziel der Behandlung des mittelschweren bis schweren aktivem Morbus Crohn ist das Erreichen und Aufrechterhalten einer klinischen Remission; langfristig sollte eine dauerhafte steroidfreie klinische Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität erzielt werden [8]. In Anbetracht des chronischen Verlaufes des Morbus Crohn ist von einer kontinuierlichen Arzneimittel-Anwendung auszugehen, so dass für eine aussagekräftige Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab eine ausreichende Studiendauer erforderlich ist. Im Rahmen der Beratung am 15. Juni 2022 hat der G-BA eine Studiendauer von 52 Wochen ausdrücklich befürwortet [1]. In einer früheren Beratung am 9. Juni 2017 wies der G-BA zudem darauf hin, dass die European Medicines Agency (EMA) eine Behandlungsphase über mindestens zwölf Monate zur Untersuchung der Remissionserhaltung empfehle [9, 10]. In einem der

zuletzt veröffentlichten Verfahren der frühen Nutzenbewertung mit identischem Anwendungsgebiet [3, 4] wurden Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen. Zum Zeitpunkt der Bewertung waren für die relevante Studie Daten zu Woche 24 verfügbar, und die finalen Ergebnisse der Studie standen noch aus. Vor diesem Hintergrund wurde der Beschluss bis zum Vorliegen weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse befristet. Um eine Einschränkung des Studienpools bei der Recherche und Studienselektion zu vermeiden, werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen.

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 wurde am 18. Dezember 2024 in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax eine sequenzielle und auf die jeweilige Datenbank individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Es wurden 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 wurde eine übergreifende Recherche für das gesamte Anwendungsgebiet durchgeführt. Bei der anschließenden Selektion der Studien wurden alle Treffer eingeschlossen, die die Einschlusskriterien für mindestens eine der beiden Fragestellungen (A und/oder B) erfüllen (siehe Abschnitt 4.2.3.5). Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wurde 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://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche

generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister ClinicalTrials.gov, ICTRP sowie EU-CTR und erfolgte ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

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

Die Suche wurde am 18. Dezember 2024 durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Zudem wurden die Studienergebnisdatenbanken des Clinical Data Suchportals der EMA und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren, durchsucht. Die Suche erfolgte am 11. bzw. 13. Januar 2025 ohne zeitliche Einschränkung. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie wurde nicht vorgenommen.

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 –ergebnissen⁵. 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

⁵ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Höm H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

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 wurden, erfolgte auf der Webseite des G-BA eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik. Dazu wurden folgende Wirkstoffnamen und Studienbezeichnungen verwendet:

- Mirikizumab
- NCT03926130 (VIVID-1 Studie)
- I6T-MC-AMAM
- VIVID-1

Die Suche erfolgte am 10. Januar 2025 ohne zeitliche Einschränkung. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie wurde nicht vorgenommen.

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 erfolgte gemäß des Standardvorgehens bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 für Teilpopulation A bzw. B). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die

Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Die Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden 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 VIVID-1 Studie wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 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 Dossievorlage 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)⁶. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁷ bzw. STROBE-Statements⁸ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Modul 4A wird die in Abschnitt 4.3.1.1.5 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierte Studie für die Beantwortung der Fragestellung auf Basis der Angaben des statistischen Analyseplans (SAP), klinischen Studienprotokolls (CSP) und Studienberichts (CSR) beschrieben [11–13].

Zusammenfassende Informationen zu der eingeschlossenen Studie (CONSORT Items 2b bis 14) finden sich in Anhang 4-E. Der Patientenfluss wurde 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

⁶ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁷ 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.

⁸ 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.

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.

Die für die frühe Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Morbus Crohn als relevant identifizierte VIVID-1 Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5) wird bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung, Patientencharakteristika sowie primärer und sekundärer Endpunkte beschrieben.

Studiendesign

Die VIVID-1 Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebo-kontrollierte Parallelarmstudie der Phase III im Double-Dummy-Design. Die Studie hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn zu untersuchen. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 6:3:2 auf die Behandlungsarme Mirikizumab, Ustekinumab und Placebo randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Vergleich von Mirikizumab und Ustekinumab relevant. Die Gesamtstudiendauer betrug 73 Wochen, wovon sich die kontrollierte Therapie über 52 Wochen erstreckte. Diese 52 Wochen wurden in eine Induktionsphase (Woche 0–12) und eine Erhaltungsphase (Woche 12–52) unterteilt.

Für Details des Designs der VIVID-1 Studie siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und Anhang 4-E.

Patientencharakteristika

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

Demografische Charakteristika

- Alter (Jahre)
- Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (amerikanisch nativ oder Alaska nativ vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. kaukasisch vs. multiple)

- Geografische Region (Asien vs. Nordamerika vs. Zentralamerika oder Südamerika vs. Europa und restliche Welt)
- Gewicht (kg)
- Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Zeit seit Diagnose des Morbus Crohn (Jahre)
- Alter bei Diagnose des Morbus Crohn (Jahre)
- Krankheitslokalisation (Kolon isoliert vs. Ileum isoliert vs. Ileokolon)
- Vorgeschichte einer operativen Darmresektion (ja vs. nein)
- Anzahl der operativen Darmresektionen (0 vs. 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4)
- C-reaktives Protein (CRP) (mg/L) zu Baseline
- Fäkales Calprotectin ($\mu\text{g/g}$) zu Baseline
- Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)-Gesamtscore zu Baseline
- Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-Gesamtscore zu Baseline
- Durchschnittliche abdominelle Schmerzen (AP) zu Baseline
- Durchschnittliche Stuhlfrequenz (SF) zu Baseline
- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-Gesamtscore zu Baseline
- IBDQ-Subscore Darmsymptome zu Baseline*
- IBDQ-Subscore Systemische Symptome zu Baseline*
- IBDQ-Subscore Emotionale Funktion zu Baseline*
- IBDQ-Subscore Sozialfunktion zu Baseline*
- Urgency Numerical Rating Scale (Urgency NRS)-Score zu Baseline
- Fisteln zu Baseline (ja $[\geq 1]$ vs. nein $[0]$)*
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)-Score zu Baseline*
- Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), Mental Component Summary (MCS) zu Baseline
- SF-36, Physical Component Summary (PCS) zu Baseline
- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease (WPAI-CD)-Score zu Baseline*
- Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items; QIDS-SR16)-Score zu Baseline*

- European Quality of Life 5–Dimension 5 Level (EQ-5D-5L), Index-Score zu Baseline*
- EQ-5D-5L, visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)-Score zu Baseline
- Disease Severity Index-Crohn's Disease (DSI-CD)-Gesamtscore zu Baseline*
- Inflammatory Bowel Disease-Disability Index (IBD-DI)-Gesamtscore zu Baseline*

Im Hauptteil werden die wesentlichen Patientencharakteristika dargestellt. Die übrigen Charakteristika sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen (oben gekennzeichnet mit *).

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab erfolgt anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Tabelle 4-8: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Mortalität
Todesfälle
Morbidität
• Klinische Remission ○ Klinische Remission – Patient-reported Outcome 2 (PRO2) ○ Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 • Symptomatik ○ Darm- und systemische Symptome - IBDQ ○ Stuhlfrequenz (SF) - CDAI-SF ○ Imperativer Stuhldrang - Urgency NRS ○ Abdominelle Schmerzen (AP) - CDAI-AP ○ Fatigue - FACIT-Fatigue ○ Depression - QIDS-SR16 ○ Extraintestinale Manifestationen (EIM) • Gesundheitszustand ○ EQ-5D VAS ○ Patient Global Rating of Severity-Skala (PGRS) ○ Patient Global Impression of Change-Skala (PGIC) ○ WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) ○ Allgemeinbefinden - CDAI-General Well-Being (CDAI-GWB) • Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen ○ Morbus Crohn-assoziierte Operationen ○ Fisteln
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
• Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des IBDQ - Gesamtscore, Sozialfunktion und Emotionale Funktion • Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 - PCS- und MCS-Scores

Sicherheit
• Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) • UE nach SOC/PT^a
AP: Abdominal pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EIM: Extraintestinale Manifestationen; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Fatigue; GWB: General Well-being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MCS: Mental Component Summary; NRS: Numeric Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Questionnaire - Morbus Crohn; a: Die Ergebnisse zu den UE nach SOC/PT sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. Operationalisierungen sind in dieser Tabelle nicht aufgeführt.

Die Erhebungszeitpunkte für alle Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Mortalität

Todesfälle

Patientenrelevanz

In der Literatur findet sich keine einheitliche Einschätzung des Mortalitätsrisikos von Patienten mit Morbus Crohn. Während in einigen Veröffentlichungen dargelegt wird, dass die Mortalitätsrate bei Morbus Crohn-Patienten nicht höher ist als in der allgemeinen Bevölkerung [14], berichten andere Quellen von einer höheren Sterblichkeitsrate bei Morbus Crohn-Patienten [15].

Die Mortalität stellt laut AM-NutzenV [16], Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [6] und G-BA Beratung [1] einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung

Aufgrund der geringen Mortalitätsrate chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist die Erfassung der Mortalität als eigenständiger Endpunkt in zulassungsbegründeten Studien nicht gebräuchlich. Der Endpunkt wurde daher als „Todesfälle“ im Zuge der UE erfasst. Es wird der Anteil der Patienten dargestellt, die während der Studie verstorben sind.

Validität

Der Endpunkt Mortalität ist ein objektiver Parameter, dessen Ergebnisse keiner subjektiven Interpretation unterliegen. Daher kann der Endpunkt als valide betrachtet werden.

Morbidität

Beschreibung des CDAI

Mehrere der im Folgenden beschriebenen morbiditätsbezogenen Endpunkte basieren auf dem CDAI. Der CDAI besteht aus 8 Variablen, die zum einen patientenberichtete Symptome und

zum anderen objektiv erhobene Variablen (ärztliche Befunde, Untersuchungen sowie Medikamentennutzung) umfassen (siehe Tabelle 4-9) [17, 18].

Tabelle 4-9: Variablen des CDAI

Patientenberichtete Variablen	Objektive Variablen
1. Stuhlfrequenz (Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle)	4. Anwesenheit von Komplikationen
2. Abdominelle Schmerzen	5. Symptomatische Durchfallbehandlung
3. Allgemeinbefinden	6. Abdominelle Raumforderung
	7. Abweichung des Hämatokrits
	8. Prozentuale Abweichung vom Standardgewicht
CDAI: Crohn's Disease Activity Index	

Der CDAI-Score wird nach dem Algorithmus von Best et al. (1976), den Entwicklern des CDAI, berechnet [17]. Die Symptome (Variablen 1-3) werden täglich über einen Zeitraum von sieben Tage abgefragt und auf numerischen Skalen bewertet. Für jede der patientenberichteten Variablen werden die Skalenwerte aller Tage des Erhebungszeitraums addiert und die Summe mit einem spezifischen Gewichtungsfaktor multipliziert (siehe Tabelle 4-10 für die Variablen 1-3). Für die objektiven Variablen werden individuell festgelegte Punkte vergeben. Der CDAI-Gesamtwert ergibt sich durch Addition der ermittelten Werte aller 8 Variablen. Der CDAI kann Werte zwischen 0 und etwa 600 annehmen, wobei höhere Werte einer höheren Krankheitsaktivität entsprechen [19].

Tabelle 4-10: Bestimmung der patientenberichteten Variablen des CDAI

Variable	Operationalisierung	Gewichtungsfaktor	Berechnung des CDAI-Scores inkl. Gewichtungsfaktor	Variable
1	Stuhlfrequenz (SF): Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle	2	Summe aus 7 Tagen x 2	Tagesdurchschnittliche CDAI-SF
2	Abdominelle Schmerzen (AP): 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer	5	Summe aus 7 Tagen x 5	Tagesdurchschnittliche CDAI-AP
3	Allgemeinbefinden: 0 = gut, 1 = etwas unter Durchschnitt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = furchtbar	7	Summe aus 7 Tagen x 7	Tagesdurchschnittliches CDAI-Allgemeinbefinden
AP: Abdominal pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; SF: Stuhlfrequenz				

Der CDAI ist validiert [20] und galt lange Zeit als der Goldstandard zur Messung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn [10, 21]. Heute wird jedoch nicht mehr die Betrachtung des Gesamtscores sondern vielmehr eine getrennte Bewertung der patientenberichteten und objektiven Variablen des CDAI empfohlen [10]. Dementsprechend wurden aus dem CDAI die patientenberichteten Parameter ausgegliedert und die Endpunkte PRO2 (Patient-reported Outcome 2 aus den beiden Symptomen Stuhlfrequenz und abdominelle Schmerzen) und PRO3 (PRO2 plus Allgemeinbefinden) entwickelt [20].

In früheren Verfahren der Nutzenbewertung wurde der für die Erhebung der klinischen Remission verwendete Endpunkt CDAI als nicht geeignet bewertet. Dies war maßgeblich dadurch begründet, dass in diesen Endpunkt neben patientenrelevanten Variablen (siehe Tabelle 4-9) auch Variablen einfließen, die für den Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbare Veränderungen abbilden (z.B. Untersuchungen wie Hämatokrit und Körpergewicht) [22]. Im vorliegenden Dossier werden die objektiven Variablen 4. bis 8. des CDAI daher nicht berücksichtigt und nicht näher beschrieben. Diese werden entweder als nicht direkt patientenrelevant eingestuft (siehe oben) oder bereits durch andere Endpunkte abgebildet (z.B. extraintestinale Manifestationen oder Fistelbildung).

Klinische Remission

Klinische Remission – PRO2

Patientenrelevanz

Die klinische Remission, insbesondere eine steroidfreie Remission, stellt gemäß der deutschen S3-Leitlinie ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Morbus Crohn dar und zeichnet sich durch das Fehlen von Symptomen oder klinischen Anzeichen einer aktiven Erkrankung aus [8]. Die STRIDE-Initiative (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) der International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD) hat ihre Therapieziele für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gemäß dem Treat-to-Target-Prinzip 2021 aktualisiert und überarbeitet. Dabei wurde die klinische Remission anhand der Stuhlfrequenz und abdominellen Schmerzen als ein wichtiges Therapieziel für Morbus Crohn-Patienten bestätigt [23]. Dies steht ebenfalls im Einklang mit der Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) [24].

Die Patientenrelevanz des Endpunkts klinische Remission ist vor dem Hintergrund einzuordnen, dass es sich bei Morbus Crohn um eine lebenslange Erkrankung handelt und die Symptomlast der Patienten sehr groß ist [24, 25]. Laut einer internationalen Patientenbefragung bei rund 1.370 Patienten mit Morbus Crohn leidet mehr als die Hälfte der Patienten unter Diarrhoe, abdominellen Schmerzen und imperativem StuhlDrang. Zwischen 50 und ca. 60% der befragten Patienten gaben an, dass diese Symptome ihre Lebensqualität am stärksten beeinträchtigen [25]. Ziel einer Langzeittherapie ist daher neben dem Erhalt einer (steroidfreien) klinischen Remission auch eine Normalisierung der Lebensqualität [8, 23]. Die Reduktion der Belastung durch Symptome wie abdominelle Schmerzen oder erhöhte Stuhlfrequenz und die damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ist somit als bedeutsames und unmittelbar patientenrelevantes Wirksamkeitskriterium anzusehen. Zudem entspricht der Endpunkt klinische

Remission in der vorliegenden Operationalisierung anhand von PRO2 einer weitgehenden Symptombefreiheit der Patienten und wird von den Patienten selbst bewertet [22]. Dies unterstreicht die hohe Patientenrelevanz. Darüber hinaus bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des Endpunkts klinische Remission sowie der Symptome Stuhlfrequenz und Schmerzen im Beratungsgespräch [1] sowie in einem früheren Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet [26].

Operationalisierung

Die Operationalisierung der klinischen Remission gemäß PRO2 umfasst die beiden CDAI-Subskalen SF und AP. Die Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle entsprechend der Bristol-Stuhlformen-Skala Typ 6 oder 7 wurde täglich in einem elektronischen Patiententagebuch erfasst. Zusätzlich bewerteten die Patienten täglich ihre abdominellen Schmerzen auf einer 4-Punkte-Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer und 3 = schwer). Zur Berechnung wurden die Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt. In der VIVID-1 Studie war eine klinische Remission gemäß PRO2 als der Anteil der Patienten mit einer ungewichteten tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz ≤ 3 und ungewichteten tagesdurchschnittlichen abdominellen Schmerzen ≤ 1 zu Woche 52 prädefiniert. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 52 nicht schlechter sein durften als die Werte zu Baseline. Falls Werte von weniger als 4 Tagen vorlagen, wurde der Score nicht berechnet [12].

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit klinischer Remission gemäß PRO2 (SF ≤ 3 and AP ≤ 1) zu Woche 52 dargestellt. Psychometrische Untersuchungen bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn stützen die Patientenrelevanz der gewählten Schwellenwerte von PRO2 für abdominelle Schmerzen und Stuhlfrequenz [27].

Die Veränderung des PRO2-Gesamtscores basierend auf den gewichteten Werten der Einzelkomponenten CDAI-SF und CDAI-AP (siehe Tabelle 4-8) von Baseline bis zur Woche 52 wurde zusätzlich ausgewertet.

Validität

Der CDAI, aus dem das Instrument PRO2 entwickelt wurde, ist validiert [20]. Untersuchungen auf Basis der VIVID-1 Studie zeigen gute psychometrische Eigenschaften des Instruments PRO2 bzw. seiner Einzelkomponenten. Es werden keine Boden- oder Deckeneffekte beobachtet. Der PRO2 weist eine gute Reliabilität, gute Validität für bekannte Gruppen sowie konvergente und diskriminante Validität für die Einzelkomponenten Stuhlfrequenz und abdominelle Schmerzen auf. Die beiden Komponenten des PRO2 Stuhlfrequenz und abdominelle Schmerzen sind sensitiv gegenüber Änderungen des klinischen Zustands [27]. Zudem wurde der Endpunkt klinische Remission gemessen anhand von PRO2 in einer früheren Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits akzeptiert und durch das IQWiG als augenscheinvalid bewertet [22]. Der PRO2 wird daher in der vorliegenden Operationalisierung, d.h. weitgehende Symptombefreiheit, als valides Instrument zur Evaluation der klinischen Remission eingestuft.

Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2*Patientenrelevanz*

Sowohl in der deutschen S3-Leitlinie als auch in der europäischen ECCO-Leitlinie wird der Einsatz systemischer Kortikosteroide zur Einleitung eines klinischen Ansprechens und einer klinischen Remission empfohlen. Beide Leitlinien weisen jedoch darauf hin, dass Kortikosteroide nicht langfristig für die Remissionserhaltung geeignet sind, da sie neben mangelnder Wirksamkeit in der Langzeittherapie auch erhebliche Nebenwirkungen wie Diabetes, Osteoporose und ein erhöhtes Infektionsrisiko verursachen können [28–32].

Trotz der zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen werden Kortikosteroide im Versorgungsalltag immer noch häufig ergänzend zu Biologika eingesetzt [33]. Es besteht daher ein Bedarf an Behandlungsalternativen, die eine dauerhafte steroidfreie klinische Remission bei Morbus Crohn ermöglichen. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist eine steroidfreie klinische Remission ein bedeutendes langfristiges Ziel in der Behandlung von Morbus Crohn-Patienten [8]. Die Relevanz der Steroidfreiheit in der Langzeitbehandlung von Morbus Crohn wird durch verschiedene Leitlinien und Experten bestätigt. Die ECCO, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) betonen die Bedeutung des Ausschleichens bzw. Vermeidens von Kortikosteroiden zur Verbesserung der Langzeitprognose, Mortalität und Morbidität, insbesondere, um schwere Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung von Steroiden zu vermeiden [24, 34]. Laut G-BA Beratung ist bereits eine Reduzierung der Kortikosteroid-Dosierung unter die Cushing-Schwelle ein mögliches relevantes Surrogat [1].

Vor diesem Hintergrund kann die Patientenrelevanz der steroidfreien Remission gemäß PRO2 als hoch angesehen werden. Diese Operationalisierung ermöglicht eine präzise und patientenzentrierte Bewertung der Symptommfreiheit und trägt wesentlich zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei Morbus Crohn bei. Die Patientenrelevanz der steroidfreien klinischen Remission wurde bereits in einem früheren Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet durch den G-BA bestätigt [26].

Operationalisierung

Die kortikosteroidfreie klinische Remission setzt sich aus den Komponenten klinische Remission gemäß PRO2 basierend auf den CDAI-Subskalen SF und AP sowie Kortikosteroidfreiheit zusammen. Die Auswertung der klinischen Remission gemäß PRO2 erfolgte wie im obigen Abschnitt beschrieben. Die Kortikosteroidfreiheit ist definiert als Freiheit von Kortikosteroiden zwischen Woche 40 und 52.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit klinischer Remission gemäß PRO2 ($SF \leq 3$ und $AP \leq 1$) zu Woche 52 und mit Kortikosteroidfreiheit zwischen Woche 40 und 52 dargestellt. Zusätzlich wird der Anteil der Patienten mit kortikosteroidfreier klinischer Remission gemäß PRO2 zu Woche 52 dargestellt.

Validität

Der PRO2 ist ein valides Instrument zur Evaluation der klinischen Remission bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Endpunkt klinische Remission - PRO2) [27]. Nach den für Deutschland maßgeblichen Leitlinien ist das Erreichen sowie der Erhalt einer steroidfreien Remission eines der bedeutendsten Therapieziele in der Langzeitbehandlung von Morbus Crohn-Patienten [8, 24]. Auch die EMA hebt die Relevanz der kortikosteroidfreien klinischen Remission bei Morbus Crohn hervor [10]. Der Endpunkt steroidfreie Remission - PRO2 wurde in einer früheren Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits akzeptiert [3]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission in der vorliegenden Operationalisierung valide ist.

Symptomatik

Beschreibung des IBDQ

Der IBDQ wurde bereits 1989 von einer kanadischen Arbeitsgruppe entwickelt [35–37] und gilt als krankheitsspezifisches Standardinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit CED [38]. Der Fragebogen enthält Komponenten zu Symptomen (Darmsymptome, systemische Symptome) und Funktionen (emotionale Funktion, Sozialfunktion)

Der IBDQ umfasst 32 Fragen, die in vier Kategorien (Domänen) zusammengefasst sind: Darmsymptome (10 Items), systemische Symptome (5 Items), emotionale Funktion (12 Items) und Sozialfunktion (5 Items). Jede Frage wird auf einer Skala von 1 (schlechteste Situation) bis 7 (beste Situation) bewertet. Für die vier Domänen können daher folgende Subscores berechnet werden: Domäne Darmsymptome 10-70 Punkte, Domäne systemische Symptome 5-35 Punkte, Domäne Sozialfunktion 5-35 Punkte und Domäne emotionale Funktion 12-84 Punkte. Der Gesamtscore liegt somit zwischen 32 und 224 Punkten, wobei ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht [35, 39].

Darm- und systemische Symptome - IBDQ

Patientenrelevanz

Patienten mit Morbus Crohn klagen am häufigsten über Darmsymptome, wie erhöhte Stuhlfrequenz, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen sowie über systemische Symptome, wie Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen, Fatigue, Fieber und Schüttelfrost [40]. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung und der insgesamt hohen Symptomlast stellen Darm- und systemische Symptome bei Morbus Crohn einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Therapie von Morbus Crohn zielt daher darauf ab, diese Symptome zu kontrollieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu normalisieren [8]. Die Patienten schätzen ihre Darm- und systemischen Symptome anhand des IBDQ selbst ein, was die Patientenrelevanz des Endpunkts unterstreicht. Die Anwendung des IBDQ wird von der EMA empfohlen [10]. Der G-BA hat die Patientenrelevanz der beiden Domänen Darm- und systemische Symptome in einem früheren Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Morbidität bestätigt [26]. Der Endpunkt ist somit patientenrelevant.

Operationalisierung

Der Endpunkt Darm- und systemische Symptome wird anhand der IBDQ Subskalen Darmsymptome und systemische Symptome operationalisiert. Weitere Details sind der Beschreibung oben zu entnehmen. Falls mehr als vier Fragen insgesamt oder mehr als zwei Fragen für eine der Kategorien nicht beantwortet wurden, gilt der jeweilige IBDQ-Score als fehlend. In der VIVID-1 Studie wurde der Fragebogen durch die Patienten via Tablet während der geplanten Visiten ausgefüllt.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) der IBDQ-Subscores Darmsymptome und systemische Symptome um mindestens 9 bzw. 4,5 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage).

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung der Darm- und systemischen Symptome zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der IBDQ-Fragebogen wird als reproduzierbar und valide eingestuft [39]. Die Validierungsstudien des IBDQ wurden 2004 zusammengefasst [39] und anschließend für die deutsche Version bestätigt [38]. Die EMA bestätigt, dass der IBDQ als validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität einschließlich seiner Subscores Darm- und systemische Symptome bei Patienten mit Morbus Crohn verwendet werden kann [10].

Stuhlfrequenz – CDAI-SF

Patientenrelevanz

Diarrhoe ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Morbus Crohn [41, 42]. Studienergebnisse zeigen, dass auch in den Phasen zwischen den Krankheitsschüben häufig Symptome auftreten. Nach einer groß angelegten Online-Umfrage von 4.670 Patienten mit CED in Europa leidet mehr als die Hälfte der Befragten auch in schubfreien Phasen mindestens einmal pro Tag an Diarrhoe; im akuten Schub sind es 93% der Patienten [43]. Zwischen 50 und ca. 60% der Morbus Crohn-Patienten empfinden Diarrhoe und imperativen Stuhldrang neben abdominellen Schmerzen als die Symptome, die ihren Alltag und ihre Lebensqualität am stärksten beeinträchtigen [25, 44]. Dementsprechend ist die Stuhlfrequenz ein relevanter Endpunkt. Die STRIDE-II-Gruppe unterstreicht die starke Korrelation von patientenberichteten Symptomen wie Stuhlfrequenz und abdominellen Schmerzen mit dem Wohlbefinden von Morbus Crohn-Patienten und plädiert für eine frühzeitige und kontinuierliche Evaluation im Krankheitsverlauf [23]. Auch die EMA hält die Veränderung der Stuhlfrequenz für einen relevanten Endpunkt, der in klinischen Studien zu Morbus Crohn berichtet werden sollte [10]. Der G-BA hat die Relevanz des Endpunkts Stuhlfrequenz für die Indikation Morbus Crohn bei dem Beratungsgespräch zu dem Wirkstoff Mirikizumab bestätigt [1]. Der Endpunkt ist somit patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Stuhlfrequenz ist Teil des Endpunkts PRO2 und wird anhand der Subskala CDAI-SF gemessen, mithilfe derer die Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle gemäß der Bristol-

Stuhlformen-Skala Typ 6 oder 7 erfasst wird [12]. Weitere Informationen zum CDAI-SF sind dem obigen Abschnitt zu klinischer Remission nach PRO2 zu entnehmen.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Abnahme der tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz um mindestens 15% bezogen auf den Ausgangswert zu Woche 52 dargestellt.

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung der Stuhlfrequenz zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der Endpunkt PRO2 inklusive seiner ungewichteten Einzelkomponenten CDAI-SF und CDAI-AP ist ein valides Instrument, um die Stuhlfrequenz und abdominelle Schmerzen bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erfassen (siehe Endpunkt klinische Remission – PRO2) [27]. Die Stuhlfrequenz ist ein international anerkanntes Kriterium zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn [23]. Darüber hinaus wurden die Items des CDAI von Gastroenterologen auf Basis der Charakteristika von Morbus Crohn ausgewählt, was seine Konstruktvalidität bestätigt [45]. Der CDAI-SF ist Teil des PRO2, der von der EMA bereits als primärer Endpunkt in Zulassungsstudien akzeptiert wird [10]. Darüber hinaus ist PRO2 das am häufigsten verwendete Messinstrument bei Erwachsenen mit Morbus Crohn, um die Symptomatik aus Patientensicht zu erfassen [20]. Die Stuhlfrequenz, gemessen anhand des CDAI, wurde als Teil von PRO2 bereits in einem früheren Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptiert [26]. Daher wird der vorliegende Endpunkt, erhoben als CDAI-SF, als valide angesehen.

Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS

Patientenrelevanz

Imperativer Stuhlgang beschreibt das plötzliche, dringende und unmittelbare Bedürfnis, einen Stuhlgang zu haben. Imperativer Stuhldrang ist mit einer hohen Krankheitsaktivität, verringerter Arbeitsproduktivität und schlechter Lebensqualität assoziiert und wirkt sich auf viele Lebensbereiche negativ aus [46]. Neben abdominellen Schmerzen, einer hohen Stuhlfrequenz und Blut im Stuhl ist der imperative Stuhldrang für die Patienten sehr belastend [46]. Der imperative Stuhldrang und die damit unter Umständen einhergehende Stuhlinkontinenz schränken Patienten mit Morbus Crohn erheblich in ihrem Alltag ein, sodass viele Patienten z.B. auf Aktivitäten außer Haus verzichten [47]. Für die meisten Morbus Crohn-Patienten zählt der imperative Stuhldrang daher zu denjenigen Symptomen, die ihre Lebensqualität am stärksten beeinträchtigen. Ärzte unterschätzen jedoch häufig die Beeinträchtigungen, denen die Patienten durch den imperativen Stuhldrang ausgesetzt sind [25]. Der Endpunkt imperativer Stuhldrang wird von den Patienten selbst berichtet und ist somit von höchster Patientenrelevanz. Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunkts im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Beratung zu Mirikizumab bestätigt [1].

Operationalisierung

Die Urgency NRS ist ein einzelnes patientenberichtetes Item, das den Schweregrad der Dringlichkeit (plötzlicher und oder unmittelbarer Drang) des Stuhlgangs innerhalb der letzten 24

Stunden erfasst. Der imperative Stuhldrang wird anhand einer 11-Punkte Urgency NRS bewertet, die von 0 (keine Dringlichkeit) bis 10 (schlimmstmögliche Dringlichkeit) reicht. Die Dokumentation des imperativen Stuhldrangs erfolgt täglich im elektronischen Patiententagebuch. Für die Berechnung des Urgency NRS-Scores werden die Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt. Falls Werte von weniger als 4 Tagen vorliegen, wird der Score nicht berechnet.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten dargestellt, die zu Woche 52 eine Remission des imperativen Stuhldrangs erreichen, d.h. einen Urgency NRS-Score von ≤ 2 Punkten. Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn beschreiben einen Urgency NRS-Score von 1-3 Punkten als milden imperativen Stuhldrang bzw. „normalen“ Stuhldrang [47]. Zusätzlich wird der Anteil der Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des Urgency NRS-Scores um mindestens 3 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt. Das prädefinierte Responsekriterium entspricht mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments (0-10 Punkte), so dass mit hinreichender Sicherheit von einer für den Patienten spürbaren Veränderung ausgegangen werden kann [7, 48]. Eine Untersuchung bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bestätigt die Patientenrelevanz der gewählten Responsekriterien. Der Großteil der Befragten gab an, dass eine Abnahme der Urgency NRS um 1, 2 oder 3 Punkte für sie eine bedeutsame Verbesserung darstellt. Fast 40% der Befragten empfanden bereits eine Verbesserung um nur 1 Punkt als bedeutsam [47].

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des imperativen Stuhldrangs zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Die Urgency NRS wurde bei Patienten mit Colitis ulcerosa validiert und anschließend hinsichtlich ihrer inhaltlichen Validität und psychometrischen Eigenschaften bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn überprüft. Im Rahmen der psychometrischen Evaluation konnte gezeigt werden, dass der Urgency NRS-Score mit patientenberichteten Endpunkten wie dem PGRS (Patient Global Rating of Severity), der Stuhlfrequenz und abdominellen Schmerzen korreliert. Die Untersuchungen belegen die Inhalts- und Konstruktvalidität sowie die Test-Retest-Reliabilität der Urgency NRS bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet [47]. Somit handelt es sich bei der Urgency NRS um ein valides und reliables Instrument zur Erfassung des Schweregrades des imperativen Stuhldrangs bei Patienten mit Morbus Crohn [47, 49].

Abdominelle Schmerzen - CDAI-AP

Patientenrelevanz

Abdominelle Schmerzen sind ein sehr häufiges Symptom bei Morbus Crohn [43]. Die Intensität der abdominellen Schmerzen reicht dabei von mild bis (sehr) schwer (entsprechend 3 Punkte auf einer Skala von 0-3 gemäß CDAI-AP) [26]. Die EMA definiert mittelschweren bis schweren akuten oder chronischen Schmerz im Allgemeinen als mindestens 4 Punkte auf einer NRS (0-10 Punkte) oder mindestens 40 mm auf einer 100 mm VAS [50] (d.h. mindestens 40% der Skalenspannweite). In klinischen Studien bei Patienten mit Morbus Crohn beträgt die

durchschnittliche Intensität der abdominellen Schmerzen etwa 2 Punkte, gemessen anhand des CDAI-AP [27, 51]. Die Mehrzahl der Patienten der VIVID-1 Studie (68,3% bzw. 61,4% in Teilpopulation A bzw. B) wiesen einen Score von ≥ 2 bis < 3 Punkten auf, gemessen anhand des CDAI-AP. Ein Wert von 2 Punkten, gemessen auf einer Skala von 0-3, entspricht 67% der Skalenspannweite. Patienten empfinden einen Knochenbruch oder eine Schusswunde als weniger schmerzhaft (5,2 bzw. 6,0 Punkte auf einer Skala von 0-10 Punkten) als abdominelle Schmerzen mit einem Punktwert von 2 gemäß CDAI-AP. Zudem werden abdominelle Schmerzen dieser Stärke als fast so intensiv wie Geburtsschmerzen (7,2 Punkte auf einer Skala von 0-10 Punkten) empfunden[52]. Daher ist bei den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, bei denen konventionelle Therapien oder Biologika bereits versagt haben, von schweren abdominellen Schmerzen auszugehen.

Nach einer internationalen Patientenbefragung von ca. 1.370 Morbus Crohn-Patienten gehören Bauchschmerzen bzw. schmerzhaft Bauchkrämpfe zu den Symptomen, die ihre Lebensqualität am stärksten beeinträchtigen [25]. Darüber hinaus sind abdominelle Schmerzen bei Morbus Crohn-Patienten mit einem erhöhten Risiko für Angstzustände und Depressionen verbunden [53]. Weitere Folgen rezidivierender oder chronischer Schmerzen bei entzündlichen Darmerkrankungen können erhöhte Fehlzeiten am Arbeitsplatz sein [43, 53], aber auch die wiederholte oder dauerhafte Einnahme von Opioiden und eine damit verbundene erhöhte Mortalität [54]. Diese Risiken sind vor dem Hintergrund zu sehen, dass Opioide weder die abdominellen Schmerzen noch die Lebensqualität von Morbus Crohn-Patienten zu verbessern scheinen und diesen Patienten nicht nur Opioide sondern auch Antidepressiva und Anxiolytika häufiger verschrieben werden [53]. Angesichts der begrenzten Wirksamkeit und/oder schweren Nebenwirkungen der verfügbaren Therapien und der enormen Belastung durch abdominelle Schmerzen besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapien zur Behandlung chronischer abdomineller Schmerzen [55]. Therapieziel ist eine bedeutsame Linderung der abdominellen Schmerzen und idealerweise eine vollständige Schmerzfreiheit (AP = 0). Abdominelle Schmerzen sind eines von zwei Symptomen (Stuhlfrequenz und abdominelle Schmerzen), die für das Erreichen einer klinischen Remission nach PRO2 gemäß STRIDE-II berücksichtigt werden [23]. Abdominelle Schmerzen sind daher eines der charakteristischen und für die Patienten bedeutsamen Symptome des Morbus Crohn, die für eine klinische Remission entscheidend sind. Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunkts im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Beratung zu Mirikizumab ebenfalls bestätigt [1].

Operationalisierung

Das Ausmaß der abdominellen Schmerzen wird mittels CDAI-AP auf einer 4-Punkte-Skala (0 = keine, 1 = milde, 2 = mittelschwere 3 = schwere Schmerzen) bewertet. Weitere Informationen zum CDAI-AP sind dem obigen Abschnitt zu klinischer Remission nach PRO2 zu entnehmen.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patienten mit einem CDAI-AP = 0 (Schmerzfreiheit) sowie der Anteil an Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des tagesdurchschnittlichen CDAI-AP-Scores um mindestens 0,45 Punkte zu Woche 52 gegenüber

Baseline dargestellt (Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage).

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung der abdominalen Schmerzen zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der Endpunkt PRO2 inklusive seiner ungewichteten Einzelkomponenten CDAI-SF und CDAI-AP ist ein valides Instrument, um die Stuhlfrequenz und abdominalen Schmerzen bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erfassen (siehe Endpunkt klinische Remission – PRO2) [27]. Abdominale Schmerzen sind ein international anerkanntes Kriterium zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn [23]. Zudem wurden die im CDAI enthaltenen Items von Gastroenterologen auf Basis der charakteristischen Merkmale von Morbus Crohn ausgewählt, was seine Konstruktvalidität bestätigt [45]. Der CDAI-AP ist Teil des PRO2, und dieser wird bereits als primärer Endpunkt in Zulassungsstudien von der EMA akzeptiert [10]. Zudem ist der PRO2 das bei Erwachsenen mit Morbus Crohn am häufigsten eingesetzte Messinstrument, um die Symptomatik aus Sicht der Patienten zu erfassen [20]. Abdominale Schmerzen, gemessen mittels CDAI, wurden als Teil des PRO2 bereits in einem früheren Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptiert [26]. Daher wird der vorliegende Endpunkt erhoben als CDAI-AP als valide angesehen.

Fatigue - FACIT-Fatigue

Patientenrelevanz

Fatigue ist eine oft übersehene Komplikation bei CED und trägt häufig zu einer erheblichen Symptombelastung der Patienten bei. Daher ist es von zentraler Bedeutung Fatigue-Symptome regelmäßig zu erfassen und zu überprüfen, um gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Unter Fatigue werden eine Reihe von systemischen Symptomen zusammengefasst, wie das Gefühl von Müdigkeit, verringerte Energie, verringerte Muskelkraft sowie kognitive Einschränkungen [8]. Fatigue wird in der Regel als „eher belastend“ oder „sehr belastend“ beschrieben. Neben imperativem Stuhldrang und abdominalen Schmerzen ist Fatigue eines der Symptome, die die Lebensqualität der Patienten am stärksten beeinträchtigen [25, 56] und auch die berufliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit Morbus Crohn beeinflussen [8, 43]. Die Ausprägung der Fatigue im Therapieverlauf wird durch die FACIT-Fatigue-Skala von den Patienten selbst eingeschätzt. Dies unterstützt die Patientenrelevanz des Endpunktes. Die Patientenrelevanz von Fatigue wird zudem von CED-Leitlinien bestätigt [8, 57]. Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunktes Fatigue im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Beratung zu Mirikizumab ebenfalls bestätigt [1].

Operationalisierung

Die Fatigue wurde in der VIVID-1 Studie anhand der FACIT-Fatigue-Skala, Version 4, gemessen. Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein Instrument mit 13 Items, das zur Messung von Fatigue bei chronisch Kranken entwickelt wurde. Die 13 Items bilden Fatigue und Fatigue-bedingte Auswirkungen ab, die der Patient jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala für die letzten 7 Tage einschätzt. Dabei entsprechen 0 Punkte überhaupt keiner Übereinstimmung mit dem jeweiligen

Item und 4 Punkte entsprechen sehr großer Übereinstimmung mit dem jeweiligen Item. Für die Berechnung des FACIT-Fatigue-Gesamtwerts werden alle negativ formulierten Fragen invertiert, so dass die Antworten für alle Fragen in die gleiche Richtung gehen (0 = schlechtester bis 4 = bester Zustand). Der FACIT-Fatigue-Gesamtwert ergibt sich aus der Summe der Werte aller Fragen. Falls nicht alle Fragen beantwortet werden, wird die Summe mit 13 multipliziert und anschließend durch die Anzahl der beantworteten Fragen dividiert. Wenn mehr als die Hälfte der Fragen unbeantwortet bleiben (d.h. ≥ 8 von 13 Fragen), wird der Fragebogen nicht berücksichtigt. Der Gesamtscore reicht somit von 0 bis 52 Punkten, wobei ein höherer Score auf einen besseren Gesundheitszustand hinweist. Die Patienten dokumentierten ihre Antworten auf einem Tablet während der geplanten Visiten.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) des FACIT-Fatigue-Scores um mindestens 8 bzw. 9 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt. Die prädefinierten Responsekriterien entsprechen mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments (0-52 Punkte), so dass mit hinreichender Sicherheit von einer für den Patienten spürbaren Veränderung ausgegangen werden kann [7]. Eine psychometrische Evaluierung der FACIT-Fatigue-Skala mittels Ankerbasierter Methoden bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn bestätigt die gewählten Schwellenwerte. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine Änderung des FACIT-Fatigue-Scores um 7-10 Punkte einer deutlichen Verbesserung entspricht. Auf Basis der ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic Curves) empfehlen die Autoren 9 Punkte als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtscores bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn [58].

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung der Fatigue gemessen mittels FACIT-Fatigue-Score zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Die FACIT-Fatigue-Skala wurde bereits bei einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen eingesetzt. Bezüglich der Messung von Fatigue bei CED ist die FACIT-Fatigue-Skala ein reliables und valides Instrument, das eine hohe Inhaltsvalidität und vorteilhafte psychometrische Eigenschaften aufweist [59, 60]. Die Validität und Reliabilität der FACIT-Fatigue-Skala, u.a. in Bezug auf Änderungssensitivität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Konstruktvalidität, wurde zudem im Rahmen von Studien bei Patienten mit mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn bestätigt [58, 61]. Der Endpunkt Fatigue, gemessen mittels FACIT-Fatigue, kann daher als valide eingestuft werden.

Depressionen - QIDS-SR16

Patientenrelevanz

Morbus Crohn ist häufig mit depressiven Symptomen bzw. Depressionen assoziiert [25, 62–64], die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf der Patienten auswirken [8]. Diese können für die Patienten noch belastender sein als die bekannten, mit Morbus Crohn assoziierten Symptome. Beispielsweise werden Angst, gedrückte Stimmung und Depressionen von Morbus Crohn-Patienten als zweithäufigste schwere oder sehr schwere Symptome (Score 6

oder 7 von insgesamt 7) noch vor imperativem Stuhldrang genannt [25]. Darüber hinaus scheinen Depressionen bei Morbus Crohn-Patienten mit einem progressiven Krankheitsverlauf (Hospitalisierung oder Operation im Zusammenhang mit dem Morbus Crohn) einherzugehen. So haben depressive Patienten ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für einen Schub und ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für eine Operation im Zusammenhang mit Morbus Crohn [62]. Depressionen spielen somit eine signifikante Rolle für Morbus Crohn Patienten und der Endpunkt ist patientenrelevant. Zusätzlich hat der G-BA den Endpunkt Depressionen bereits in vorherigen Verfahren zu chronischen Erkrankungen akzeptiert [65, 66].

Operationalisierung

Der Endpunkt Depressionen wird anhand des Fragebogens Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self report (16 Items) (QIDS-SR16) erfasst. Der QIDS-SR16 ist ein Fragebogen mit 16 Items, der das Vorhandensein und den Schweregrad depressiver Symptome abfragt. Der Teilnehmer wird gebeten, jedes Item im Hinblick darauf zu bewerten, wie er sich in den letzten 7 Tagen gefühlt hat. Jedes Item wird dabei auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet. Die 16 Items decken 9 Bereiche der Depression (Domänen) ab und werden zu einem Gesamtscore von 0 bis 27 addiert. Ein höherer Score steht für einen stärkeren Schweregrad der Symptome. Folgende Domänen werden mit dem QIDS-SR16 erfasst:

- Traurige Stimmung
- Konzentration
- Selbstkritik
- Suizidgedanken
- Interesse
- Energie / Müdigkeit
- Schlafstörungen (Ein-, Durchschlafstörungen und Hypersomnie)
- Appetit- / Gewichtsveränderungen
- Psychomotorische Unruhe / Verlangsamung

Die Patienten der VIVID-1 Studie haben den Fragebogen elektronisch auf einem Tablet während der geplanten Visiten und rückwirkend für die letzten 7 Tage ausgefüllt.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des QIDS-SR16-Gesamtscores um mindestens 4,05 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dosiervorlage).

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des QIDS-SR16-Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der QIDS-SR16 ist ein etabliertes Instrument zur Erfassung des Schweregrades depressiver Symptome [67, 68]. Der Fragebogen weist sehr gute psychometrische Eigenschaften bei Patienten mit schwerer Depression auf, was seine Eignung zur Erfassung des Schweregrades depressiver Symptome sowohl für klinische als auch für Forschungszwecke unterstreicht [67]. Der QIDS-SR16 liegt in deutscher Übersetzung vor und eine Studie aus Deutschland bestätigt seine guten psychometrischen Eigenschaften [68]. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass der QIDS-SR16 geeignet ist, um depressive Symptome auch bei Morbus Crohn-Patienten valide zu erfassen.

Extraintestinale Manifestationen

Patientenrelevanz

Extraintestinale Manifestationen (EIM) umfassen Begleiterkrankungen, die im Zusammenhang mit CED außerhalb des Verdauungstraktes auftreten [69] und bei Morbus Crohn häufiger als bei Colitis ulcerosa vorkommen [70]. Je nach Krankheitsaktivität treten EIM bei 20% bis 40% der Morbus Crohn-Patienten auf. Die Prävalenz steigt mit der Krankheitsdauer an [8]. EIMs können die Haut, Gelenke, Augen, Leber, Blutgefäße und Nieren der Patienten betreffen. Die häufigste EIM, an der bis zu 25% der Patienten mit Morbus Crohn leiden, ist die Arthritis [40]. EIM sind mit teilweise starken Einschränkungen der Lebensqualität verbunden und bedürfen daher besonderer Aufmerksamkeit [8, 24]. Bestimmte EIM wie die primär sklerosierende Cholangitis oder venöse Thromboembolien können sogar lebensbedrohlich sein [70]. Daher werden EIM im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet.

Operationalisierung

Nachfolgende Erkrankungen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Begriff EIM zusammengefasst:

- a. Arthralgie, Arthritis
- b. Iritis, Uveitis
- c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis

Die EIM, definiert durch die Subkategorien a. bis c., wurden im elektronischen Prüfbericht während den geplanten Visiten erfasst.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit EIM zu Baseline dargestellt, deren EIM zu Woche 52 abgeklungen sind (EIM insgesamt und EIM Arthralgie/Arthritis). Die EIM-Kategorien b. und c. sind nur bei wenigen Patienten aufgetreten, sodass auf eine separate Auswertung dieser Kategorien verzichtet wurde.

Validität

Bei dem Endpunkt EIM handelt es sich um einen objektiven Parameter und es wird daher insgesamt von einer Validität des Endpunkts ausgegangen.

Gesundheitszustand

Gesundheitszustand - EQ-5D VAS

Patientenrelevanz

Der European Quality of Life-5 Dimensions Fragebogen (EQ-5D) ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes [71, 72]. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV gilt die Verbesserung des Gesundheitszustands als patientenrelevant [16]. Die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D wurde bereits in mehreren Verfahren zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands anerkannt [73, 74].

Operationalisierung

Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven Teil und einer VAS, wobei für die Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Die Patienten bewerten ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Die Patienten haben den Fragebogen elektronisch auf einem Tablet zu den jeweiligen Visiten ausgefüllt.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) des EQ-5D VAS-Scores um mindestens 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage).

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der EQ-5D gilt als Standardinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes in vielen Indikationen und kann daher als valide betrachtet werden [75].

Gesundheitszustand - Patient Global Rating of Severity (PGRS)

Patientenrelevanz

Der PGRS besteht aus einer einzelnen Frage, bei der die Patienten den Schweregrad ihrer Krankheitssymptome in den letzten 24 Stunden selbst einschätzen. Der PGRS wird vom Patienten selbst berichtet und gibt unmittelbar die Schwere der Symptome wieder, so dass die Patientenrelevanz des Endpunkts gegeben ist. Entsprechende Endpunkte wurden bereits in früheren Verfahren vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [76, 77].

Operationalisierung

Die Patienten bewerten den Schweregrad ihrer Krankheitssymptome anhand des PGRS auf einer 6-Punkte-Skala, welche von 1 (keine Symptome) bis 6 (sehr schwere Symptome) reicht. Die Symptomschwere wurde täglich im elektronischen Patiententagebuch dokumentiert. Zur Berechnung des PGRS-Scores werden die Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt. Falls Werte von weniger als 4 Tagen vorliegen, wird der Score nicht berechnet.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des PGRS-Scores um mindestens 1 Punkt zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Als ergänzende Auswertung wird die Veränderung des Gesundheitszustands anhand des PGRS-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Die Patienten bewerten die Krankheitsschwere anhand des PGRS direkt auf Basis einer einzelnen Frage, so dass davon ausgegangen wird, dass der PGRS valide Ergebnisse liefert. Zudem wurden entsprechende Endpunkte in ähnlicher Operationalisierung bereits in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert [76, 77].

Gesundheitszustand - Patient Global Impression of Change (PGIC)

Patientenrelevanz

Der PGIC ist ein indikationsübergreifendes Instrument, mit dem Patienten die Veränderung ihres Gesundheitszustands selbst einschätzen [78]. Somit ist der Endpunkt patientenrelevant. Zudem wurde der Endpunkt vom G-BA bereits in Bewertungsverfahren bei anderen Indikationen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen [79, 80].

Operationalisierung

Mit dem PGIC bewerten Patienten die Veränderung ihres Gesundheitszustands auf einer 7-Punkte-Likert-Skala im Vergleich zu Baseline. Ein Wert von 1 bedeutet, dass der Gesundheitszustand des Patienten „sehr viel besser“ ist. Ein Wert von 4 bedeutet, dass der Patient „keine Veränderung“ verspürt hat und ein Wert von 7 bedeutet, dass der Gesundheitszustand „sehr viel schlechter“ ist. Der Gesamtscore reicht somit von 0 bis 7. Erfasst wurde der Gesundheitszustand mittels Tablet während den geplanten Visiten.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einem PGIC-Score von 1-3 Punkten (dies entspricht jeglicher Art der Verbesserung) zu Woche 52 dargestellt.

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Gesundheitszustands anhand des PGIC zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Die Patienten bewerten die Veränderung ihres Gesundheitszustands anhand des PGIC direkt auf Basis einer einzelnen Frage, so dass davon ausgegangen wird, dass der PGIC valide Ergebnisse liefert. Auch wurde der Endpunkt vom G-BA bereits in Bewertungsverfahren bei anderen Indikationen zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen [79, 80].

Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)***Patientenrelevanz***

Der Fokus des WPAI liegt auf Beeinträchtigungen des Arbeitslebens, wie Abwesenheit 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 [81]. Sowohl Patienten mit leichtem bis schwerem Morbus Crohn als auch Patienten in klinischer Remission berichten häufig über einen Verlust der Arbeitsproduktivität und Aktivitätseinschränkungen [82]. Aus der Literatur geht auch hervor, dass Patienten mit Morbus Crohn ein höheres Maß an u.a. Aktivitätsbeeinträchtigung als Patienten mit Colitis ulcerosa aufweisen und dass Morbus Crohn-Patienten generell in mehreren Lebensbereichen stärker beeinträchtigt sind als Colitis ulcerosa-Patienten. Dieser Befund ist möglicherweise auf die stärkeren systemischen und psychischen Auswirkungen des Morbus Crohn zurückzuführen [83]. Im Rahmen der Beratung zu Mirkizumab bei Colitis ulcerosa hat der G-BA festgestellt, dass nur die Beeinträchtigung der Alltagsaktivität, erfasst durch Frage 6 des WPAI, als patientenrelevant erachtet wird [84]. Durch die patientenberichtete Erfassung wird die Relevanz für Patienten unterstrichen.

Operationalisierung

Der WPAI-CD ist ein patientenberichtetes Instrument, das die Auswirkungen von Morbus Crohn auf die Arbeitsproduktivität und regelmäßige Aktivitäten misst. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird nur der patientenrelevante Teil des WPAI-CD dargestellt, der mittels Frage 6 erfasst wird und alltagsbedingte Beeinträchtigungen ohne Bezug auf den Beruf abbildet. Beeinträchtigungen werden dabei auf einer Skala von 0 (Morbus Crohn hatte keine Auswirkung auf meine täglichen Aktivitäten) bis 10 (Morbus Crohn hat mich völlig an meinen täglichen Aktivitäten gehindert) durch Patienten selbst für die vergangenen 7 Tage erfasst. Für die Frage 6 (Aktivitätsbeeinträchtigung) wird ein Score berechnet, der die prozentuale Beeinträchtigung durch die Erkrankung angibt. Ein höherer Score spiegelt eine stärkere Beeinträchtigung wider [81]. Die Patienten haben den WPAI-CD elektronisch auf einem Tablet während den geplanten Visiten ausgefüllt.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten dargestellt, die zu Baseline berufstätig waren und deren Beeinträchtigungen der Alltagsaktivitäten durch die Erkrankung zu Woche 52 um mindestens 15% der Skalenspannweite abgenommen haben.

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des WPAI-CD-Scores (Aktivitätsbeeinträchtigung) zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Bei dem WPAI-CD handelt es sich um ein valides und zuverlässiges Instrument, um die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und der Alltagsaktivitäten durch die Erkrankung bei Patienten mit Morbus Crohn zu messen [85, 86]. Die psychometrische Qualität, Praktikabilität und Anwendungsrealität des WPAI wird als gut bewertet [87, 88].

Allgemeinbefinden - CDAI-GWB

Patientenrelevanz

CED sind mit psychosozialen Problemen verbunden, die das Selbstmanagement und die Lebensqualität des Patienten erheblich einschränken [89]. Der chronische Krankheitsverlauf des Morbus Crohn erfordert eine langwierige Behandlung und beeinträchtigt nicht nur die physische, sondern auch die psychosoziale Gesundheit der Betroffenen und kann ferner deren Lebensqualität, Alltag und Wohlbefinden beeinträchtigen [90]. Um ein umfassenderes Bild vom Gesundheitszustand des Patienten zu erhalten, reicht die alleinige Betrachtung der Krankheitsaktivität und -schwere nicht aus. Vielmehr müssen auch andere Bereiche der Gesundheit, wie psychische und umweltbedingte Einflussfaktoren, einbezogen und berücksichtigt werden [91]. Demensprechend stellt das Allgemeinbefinden einen äußerst relevanten Faktor für Morbus Crohn-Patienten dar. Zudem wird der Endpunkt von den Patienten selbst berichtet, so dass die Patientenrelevanz gegeben ist.

Operationalisierung

Das Allgemeinbefinden wird täglich mittels CDAI-GWB auf einer 5-Punkte-Skala (0 = gut, 1 = etwas unter Durchschnitt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = furchtbar) im elektronischen Patiententagebuch bewertet. Zur Berechnung des CDAI-GWB-Scores werden die Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt. Falls Werte von weniger als 4 Tagen vorliegen, wird der Score nicht berechnet.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des CDAI-GWB-Scores um mindestens 0,6 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage).

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des CDAI-GWB-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der CDAI gilt als validiert [20]. Die im CDAI enthaltenen Items wurden von Gastroenterologen auf Basis der charakteristischen Merkmale von Morbus Crohn ausgewählt, was seine Konstruktvalidität bestätigt [45]. Der CDAI-GWB ist Teil des PRO3 und dieser wird bereits als primärer Endpunkt in Zulassungsstudien von der EMA akzeptiert [10]. Daher wird der vorliegende Endpunkt CDAI-GWB als valide angesehen.

Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen

Morbus Crohn-assoziierte Operationen

Patientenrelevanz

Bis zu einem Drittel der Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung Komplikationen wie Strikturen, Fisteln oder Abszesse auf. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln die meisten Patienten weitere Komplikationen, wobei etwa 50% innerhalb der ersten zehn Jahre nach der

Diagnose operiert werden müssen [24]. Operationen sind in verschiedenen Situationen indiziert, u.a. bei Morbus Crohn-bedingten Strikturen, fistelbildendem oder perianalem Morbus Crohn mit infektiösen Komplikationen oder Problemen bei der Fisteldrainage, Versagen der medikamentösen Therapie, Steroidabhängigkeit, Dysplasie oder Krebs [40]. Operationen bringen für Morbus Crohn-Patienten nicht nur körperliche Beschwerden mit sich, die die Lebensqualität beeinträchtigen, sondern können auch Ängste und Depressionen verstärken [92]. Darüber hinaus treten bei etwa einem Viertel der Patienten postoperative Komplikationen auf, von denen knapp 10% schwer sind [93]. Gemäß der S3-Leitlinie stellt daher die Reduktion von Morbus Crohn-assoziierten Komplikationen wie Operationen ein zentrales Therapieziel dar [8]. Somit wird der Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen als patientenrelevant erachtet.

Operationalisierung

Morbus Crohn-assoziierte Operationen werden im elektronischen Prüfbericht erfasst [12].

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit Morbus Crohn-assoziierten Operationen zu Woche 52 dargestellt.

Validität

Im Zuge der Erfassung der medizinischen Ressourcennutzung und Gesundheitsökonomie wurden u.a. alle Morbus Crohn-assoziierten Operationen dokumentiert. Es handelt sich bei dem Endpunkt um ein objektives und zudem einschneidendes Ereignis. Der Endpunkt wird daher als valide erachtet.

Fisteln

Patientenrelevanz

Fisteln sind häufige Komplikationen bei Morbus Crohn, mit einer kumulativen Inzidenz von etwa 25% nach 20 Jahren [8]. Sie können zwischen dem Darm und jedem angrenzenden Organ entstehen [40]. Häufige Typen sind perianale, enterokutane, enterovaginale, enterovesikale und enteroenterische Fisteln [8]. Enterokutane Fisteln, die sich zwischen Darm und Haut bilden, können auch zu einer Drainage durch die Haut führen [40]. Insgesamt beeinträchtigen Fisteln die Lebensqualität von Morbus Crohn-Patienten erheblich und stellen laut der S3-Leitlinie aufgrund der eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten eine therapeutische Herausforderung dar [8]. Die Therapieziele bei fistulierendem Morbus Crohn sind der Verschluss der Fisteln, die Aufrechterhaltung des Fistelverschlusses sowie die Reduktion der Infektionshäufigkeit bei persistierenden Fisteln und der Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe [10]. Fisteln stellen eine schwerwiegende Komplikation des Morbus Crohn dar, die häufig eine kombinierte medikamentöse und chirurgische Behandlung erfordert. In einigen Fällen ist eine Behandlung in spezialisierten Zentren notwendig [8], was die Bedeutung dieses Endpunkts für die Patienten unterstreicht. Der G-BA hat im Rahmen der Beratung zu Mirikizumab bestätigt, dass Fisteln ein patientenrelevanter Endpunkt sind [1]. Zudem hat der G-BA die Patientenrelevanz des Endpunkts klinisch identifizierter Fistelverschluss bei Morbus Crohn-Patienten mit Analfisteln als patientenrelevant anerkannt, da von einer Verbesserung der Gesamtsymptomatik für den Patienten auszugehen ist [94]. Somit ist der Endpunkt patientenrelevant.

Operationalisierung

In der eingeschlossenen VIVID-1 Studie wurden drainierende Hautfisteln während den geplanten Visiten zur körperlichen Untersuchung der Patienten erfasst und im elektronischen Prüfbericht festgehalten.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit Verschluss aller drainierenden Hautfisteln zu Woche 52 bei Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline dargestellt.

Validität

Fisteln stellen einen objektiven Parameter dar, der keinen subjektiven Interpretationen unterliegt. Der G-BA hat den Endpunkt klinische Remission operationalisiert als Verschluss von externen Fistelöffnungen nach klinischer Untersuchung in einem früheren Verfahren bei Morbus Crohn-Patienten akzeptiert [94]. Daher wird von einer Validität des Endpunkts ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Morbus Crohn kann mithilfe von generischen Fragebögen wie dem SF-36 oder krankheitsspezifischen Fragebögen wie dem IBDQ gemessen werden [95].

Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ

Patientenrelevanz

Der unvorhersehbare Verlauf des Morbus Crohn sowie Symptome wie Schmerzen, Diarrhoe, Fatigue, imperativer Stuhldrang und die Notwendigkeit von Operationen oder Krankenhausaufenthalten sind für die Patienten nicht nur belastend, sondern wirken sich auch negativ auf ihre Lebensqualität aus [95, 96]. Auch psychosoziale Beeinträchtigungen können zur ohnehin schon hohen Krankheitslast von Patienten mit CED beitragen [8]. Die Normalisierung der Lebensqualität ist daher zu einem wichtigen Therapieziel bei Patienten mit Morbus Crohn geworden [8, 23]. Der IBDQ ist ein etablierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED [35–37] und dessen Anwendung wird von der EMA empfohlen [10]. Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ausdrücklich befürwortet [1]. Darüber hinaus hat der G-BA die Patientenrelevanz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des IBDQ-Gesamtscores und der vier Subskalen, in einem früheren Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigt [3].

Operationalisierung

Der Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität wird anhand des IBDQ-Gesamtscores und der Subskalen Sozialfunktion und emotionale Funktion operationalisiert. Weitere Details sind dem Abschnitt „Morbidität“ zu entnehmen. Die dort für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome gemäß IBDQ aufgeführten Informationen zur Operationalisierung der Subscores gelten entsprechend für die Sozialfunktion und emotionale Funktion.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) der IBDQ-Scores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage):

- $\geq 28,8$ Punkte bezogen auf den Gesamtscore
- $\geq 4,5$ Punkte bezogen auf die soziale Funktion
- $\geq 10,8$ Punkte bezogen auf die emotionale Funktion

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des IBDQ Gesamtscores und der Subscores zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der IBDQ-Fragebogen wird als reproduzierbar und valide eingestuft [39]. Die Validierungsstudien des IBQD wurden 2004 zusammengefasst [39] und anschließend für die deutsche Version bestätigt [38]. Die EMA bestätigt, dass der IBDQ als validiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Crohn verwendet werden kann [10]. Der IBDQ wurde bereits in einem früheren Verfahren zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet akzeptiert [3] und wird daher als valide eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36

Patientenrelevanz

Wie bereits ausgeführt, ist eine CED wie Morbus Crohn mit erheblichem Leidensdruck für Patienten verbunden [95, 96], der über generische Fragebögen wie den SF-36 abgebildet werden kann. Der SF-36 ist das in klinischen Studien weltweit am häufigsten eingesetzte generische Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [97]. Auch der G-BA empfahl in seiner Beratung zu Mirikizumab die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels eines generischen Fragebogens und bevorzugt dabei den SF-36 [1].

Operationalisierung

Der 1998 entwickelte Fragebogen SF-36 Version 2 lässt sich in zwei Hauptkomponenten (Summenscores) unterteilen, den Physical Health Component Summary Score (PCS) und den Mental Health Component Summary Score (MCS). Beide Summenscores setzen sich aus jeweils vier Domänen zusammen. 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 [98]. Die Lebensqualität wird auf den einzelnen Domänenskalen mit Werten von 0 (geringste Lebensqualität) bis 100 (höchste Lebensqualität) erfasst, wobei der Erfassungszeitraum die letzten 4 Wochen umfasst. In der eingeschlossenen VIVID-1 Studie wurden sowohl die Domänenscores als auch die Komponentenscores mittels der lizenzierten „Quality Metric Health Outcomes™“ Software ermittelt. Der SF-36-Fragebogen wurde in der VIVID-1 Studie elektronisch auf einem Tablet während den geplanten Visiten ausgefüllt.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) des SF-36 MCS-Scores um mindestens 9,6 Punkte bzw. einer Zunahme (Verbesserung) des SF-36 PCS-Scores um mindestens 9,4 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline berücksichtigt (Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage).

Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des SF-36 MCS-Scores und SF-36 PCS-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Validität

Der in 191 Sprachen verfügbare Fragebogen SF-36 ist eines der meistverwendeten generischen Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und für den Einsatz in etlichen Ländern und Indikationen validiert [98–100]. Unter anderem wurde der SF-36 für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Morbus Crohn validiert [97]. Daher wird der SF-36 für die Erfassung der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit CED wie Morbus Crohn empfohlen [101]. Zudem wurde der SF-36 in einem früheren Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits als valide akzeptiert [3].

Sicherheit

Patientenrelevanz

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 [102]. 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 [102]. 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 [7].

Operationalisierung

Die Darstellung der Endpunktdomäne Sicherheit berücksichtigt unerwünschte Ereignisse, die nach Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten sind oder deren Schweregrad sich nach Verabreichung der Studienmedikation verschlechtert hat, unabhängig davon, ob sie in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen [102]. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, aber noch vor Erhalt des Prüfpräparates auftraten, mussten zudem gemeldet werden, wenn ein begründeter Verdacht auf einen Kausalzusammenhang mit den Studienverfahren bestand. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird auf die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse der folgenden Kategorien eingegangen:

- Unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamtraten
 - Jeglicher Schweregrad
 - Nicht schwer
 - Schwer
 - Schwerwiegend (SUE)
 - UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten

Aufgrund der schwierigen Abgrenzung zwischen UE und erkrankungsbezogenen Ereignissen bei der Indikation Morbus Crohn wurde auf eine Analyse der Gesamtraten ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse verzichtet.

Im Einklang mit den Empfehlungen des G-BA erfolgt die Darstellung der UE außerdem aufgeteilt nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Einzelereignissen (Preferred Terms, PT) gemäß MedDRA. Diese Analysen sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Darüber hinaus werden die folgenden im Prüfplan sowie SAP präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) dargestellt:

- Hepatische Ereignisse
- Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen
- Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie
- Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle
- Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse
- Malignität
- Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten

Validität

Die Validierung der Sicherheit eines Arzneimittels ist fester Bestandteil jeder klinischen Prüfung und die Verringerung von Nebenwirkungen laut Verfo des G-BA ein wichtiger Aspekt des (Zusatz-)Nutzens eines Arzneimittels [6].

Statistische Analysen

Analysepopulationen

Die Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung basieren für Endpunkte zur Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Die Ergebnisse der Endpunkte zur Sicherheit basieren auf der Safety-Population, die alle Patienten der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Daten wurden getrennt für Teilpopulation A bzw. B ausgewertet (siehe Tabelle 4-5).

Analyse binärer Variablen

Wenn nicht anders angegeben, werden binäre Endpunkte mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test adjustiert nach den Stratifizierungsvariablen SES-CD-Gesamtscore (<12 ; ≥ 12 Punkte) und entweder CDAI-SF ≥ 7 und/oder CDAI-AP $\geq 2,5$ Punkte zu Baseline (ja; nein/unbekannt) analysiert. Als gemeinsame Effektmaße werden Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) mit zugehörigem Konfidenzintervall (KI) nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode dargestellt. Der berichtete p-Wert entstammt dem CMH-Test zum Vergleich der Behandlungsgruppen.

Bezogen auf den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen werden die Effektmaße RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz mit den zugehörigen 95%-KI nach der Wald-Methode dargestellt. Der p-Wert zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird aus dem exakten Test nach Fisher ermittelt. Dabei wird eine Korrektur der Stetigkeit vorgenommen, gesetzt den Fall, dass kein / 100% der Ereignis(se) in einem Behandlungsarm auftritt/auftreten. Der p-Wert zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird aus dem exakten Test nach Fisher ermittelt.

Analyse kontinuierlicher Variablen

Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Models for Repeated Measure, MMRM) analysiert. Das MMRM Modell umfasst Behandlung, Baseline SES-CD-Gesamtscore (<12 , ≥ 12), entweder Baseline CDAI-SF ≥ 7 und/oder Baseline CDAI-AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt), Visite, Interaktion Behandlung und Visite, Baselinewert, Interaktion Baselinewert und Visite als fixe Faktoren (unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur). Für die Analysen wird die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt und die Least Squares (LS) Mittelwerte inklusive Standardfehler (SE) für die Veränderung gegenüber Baseline pro Behandlungsarm dargestellt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wird die Mittelwertdifferenz (MWD) mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt. Zusätzlich werden jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen inklusive 95%-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effekts berichtet. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95%-KI von Hedges' g herangezogen. Die Veränderung im Studienverlauf inklusive der Anzahl der Patienten mit Daten zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt wird grafisch als LS Mittelwerte inklusive 95%-KI dargestellt. Zusätzlich werden die Mittelwerte (SD, Median, Minimum und Maximum) und die Veränderung gegenüber Baseline (SD, Median, Minimum und Maximum) pro Behandlungsgruppe zu den jeweiligen Auswertungszeitpunkten in Form einer zusammenfassenden Statistik pro Endpunkt dargestellt.

Analysen der Sicherheitsendpunkte

Als gemeinsame Effektmaße werden RR, OR und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz mit zugehörigem 95%-KI nach Wald dargestellt. Der p-Wert zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird aus dem exakten Test nach Fisher ermittelt. Dabei wird eine Korrektur der Stetigkeit vorgenommen, gesetzt den Fall, dass kein / 100% der Ereignis(se) in einem Behandlungsarm auftritt/auftreten.

Imputationsmethoden und Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Werte bei Analysen kategorialer Endpunkte werden mit der Verwendung einer Non-responder Imputation (NRI) adressiert. Hierbei werden Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder angesehen. NRI ist in den Studienunterlagen als Imputationsmethode präspezifiziert. Gemäß dem SAP galt u.a. eine Neueinleitung oder Dosiserhöhung von Kortikosteroiden gegenüber Baseline über bestimmte Grenzen hinaus und unter gewissen Voraussetzungen als interkurrentes Ereignis. Entgegen dem SAP werden diese Patienten für das vorliegende Dossier nicht als Therapieversager gewertet. Dementsprechend gehen die Werte dieser Patienten ohne Imputation in die Analysen ein. Als Sensitivitätsanalyse werden die Daten basierend auf den beobachteten Werten analysiert (Available Case Analysis, ACA).

Analysezeitpunkte

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden die Ergebnisse zum Zeitpunkt Woche 52 dargestellt. Damit entspricht der dargestellte Analysezeitpunkt der in den Studienunterlagen präspezifizierten primären Datenbanksperrung (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 Heterogenitätsschätzung⁹ 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

⁹ 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.

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 verwendet¹⁰ 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^{11, 9} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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 wird eine Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte vorgelegt.

¹⁰ 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.

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

In den Hauptanalysen wurden fehlende Werte mittels NRI ersetzt. Als Sensitivitätsanalyse wurden fehlende Werte nicht ersetzt und die Auswertungen auf Basis der beobachteten Werte wiederholt (ACA).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Im vorliegenden Dossier wurden die Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zur Sicherheit hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht.

Für die VIVID-1 Studie waren a priori Subgruppenanalysen für die ko-primären und wesentlichen sekundären Endpunkt geplant. Hinsichtlich der Sicherheit war eine Analyse der unerwünschten Ereignisse für die Subgruppe Vorheriges Biologika-Versagen gemäß dem statistischen Analyseplan a priori festgelegt. Mit Ausnahme der Subgruppenanalyse nach OECD-Mitgliedstaat (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) waren für die VIVID-1 Studie die folgenden Subgruppencharakteristika zu Baseline präspezifiziert:

Demografische Charakteristika

- Alter Gruppe 1 (<65 Jahre / ≥65 Jahre)
- Alter Gruppe 2 (<40 Jahre / ≥40 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch / nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch)¹²
- Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (amerikanisch nativ oder Alaska nativ / asiatisch / schwarz oder afro-amerikanisch / hawaiianisch oder pazifisch nativ / kaukasisch / multiple)¹³
- Geografische Region Gruppe 1 (Nordamerika / Europa / andere)
- Geografische Region Gruppe 2 (Asien / Nordamerika / Zentralamerika oder Südamerika / Europa und restliche Welt)
- OECD-Mitgliedstaat (ja / nein)
- Gewicht (≥100 kg / <100 kg)
- BMI (untergewichtig / normal / übergewichtig / fettleibig / extrem fettleibig)¹⁴
- Raucherstatus (nie / derzeit / früher)

Vorherige Therapien

- Vorherige Biologika-Therapie (ja / nein)¹⁵
- Vorheriges Biologika-Versagen (ja / nein)¹⁶

¹² Das Merkmal Ethnie wurde nicht ausgewertet, da die Kriterien hinsichtlich der Größe der sich ergebenden Subgruppen nicht erfüllt waren.

¹³ Für die Teilpopulation A wurden die Subgruppenmerkmale kaukasisch / andere und für die Teilpopulation B kaukasisch / asiatisch / andere ausgewertet, da die Kriterien hinsichtlich der Größe der resultierenden Subgruppen bei einer Analyse nach den a priori definierten Merkmalen nicht erfüllt waren.

¹⁴ Die Merkmale fettleibig und extrem fettleibig wurden aufgrund sehr kleiner Subgruppen bei den Teilpopulationen A und B jeweils zusammengefasst.

¹⁵ Dieses Merkmal wurde bei Teilpopulation B nicht untersucht, da dieses Merkmal bereits durch die Definition der Teilpopulation B erfüllt ist.

¹⁶ Dieses Merkmal wurde nicht untersucht, da eine Untersuchung durch die Aufteilung in zwei Teilpopulationen häufig wird.

- Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika (ja / nein)¹⁷
- Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonisten (ja / nein)¹³
- Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor (ja / nein)¹³
- Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline (ja / nein)
- Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline (ja / nein)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Dauer des Morbus Crohn (<1 Jahr / ≥ 1 bis <5 Jahre / ≥ 5 Jahre)
- Krankheitslokalisation zu Baseline (Ileum isoliert / Kolon isoliert / Ileokolon)
- Fäkales Calprotectin zu Baseline (≤ 250 $\mu\text{g/g}$ / >250 $\mu\text{g/g}$)
- C-reaktives Protein zu Baseline (≤ 10 mg/L / >10 mg/L)
- SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12 / ≥ 12)
- Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline (<2 / ≥ 2)
- Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline (<7 / ≥ 7)
- CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 (<300 / ≥ 300)
- CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 (<150 / ≥ 150 bis 220 / ≥ 220 bis ≤ 450 / >450)¹⁸

Begründung für die Wahl der Subgruppen

Auf eine zusätzliche Darstellung der Subgruppen nach Zentren bzw. Ländern gemäß Dossier-vorlage wurde verzichtet, da der Einfluss durch die gegebenenfalls unterschiedlichen Versorgungssituationen bereits durch das Merkmal geografische Region und die Post-hoc-Analyse OECD-Mitgliedstaat abgebildet ist. Das Subgruppenmerkmal OECD-Mitgliedstaat wurde post-hoc ausgewertet, um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext weiter zu untersuchen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle zuvor aufgeführten prädefinierten Subgruppenmerkmale für alle für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte oder deren Operationalisierungen analysiert (siehe 4.2.5.2). Ausgenommen davon sind bestimmte Subgruppenmerkmale, die sich auf die Vorbehandlung mit konventionellen Therapien und Biologika beziehen, und bereits durch die Definition der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen abgedeckt sind [1]. Das Subgruppenmerkmal Ethnie wurde nicht untersucht, da die Kriterien hinsichtlich der Größe der resultierenden Subgruppen nicht erfüllt waren (siehe unten). Das präspezifizierte Subgruppenmerkmal Anti-Mirikizumab-Antikörper-Status wurde nicht post hoc ausgewertet. Dabei handelt es sich um ein im Studienverlauf und nicht vor der

¹⁷ Diese Merkmale wurden bei Teilpopulation A nicht untersucht, da die Definition der Teilpopulation A diese Merkmale ausschließt.

¹⁸ Für Teilpopulation B wurden die a priori definierten Merkmale CDAI-Gesamtpunktzahl <150 / ≥ 150 bis 220 aufgrund zu kleiner Subgruppengrößen zu einer Subgruppe von Patienten mit einer CDAI-Gesamtpunktzahl von <220 zusammengefasst.

Randomisierung erhobenes Merkmal. Gemäß IQWiG Methodenpapier [7] liefern derartige Subgruppenanalysen grundsätzlich keine verlässlichen Ergebnisse.

Begründungen für die Wahl der jeweiligen Trennpunkte

Alle Trennpunkte waren präspezifiziert.

Alter (<40 Jahre / ≥40 Jahre sowie <65 Jahre / ≥65 Jahre)

Ein Alter unter 40 Jahren bei Diagnosestellung gilt bei Morbus Crohn als unabhängiger Risikofaktor für einen komplexen Verlauf („disabling disease“) [8]. Der Trennpunkt von 65 Jahren orientiert sich an der ICH-Leitlinie zur Berücksichtigung geriatrischer Patienten in klinischen Studien [103]. In der VIVID-1 Studie wurde daher eine Kategorisierung in <40 / ≥40 Jahre sowie <65 / ≥65 Jahre vorgenommen.

Gewicht (≥100 kg / <100 kg)

Ein BMI von 30 kg/m² und mehr wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Adipositas definiert [104], was etwa 100 kg bei einer Körpergröße von 180 cm entspricht. Die Untersuchung dieses Merkmals ist u.a. dadurch begründet, dass Studien bei Morbus Crohn-Patienten einen Zusammenhang zwischen Übergewicht oder Adipositas und einem Wirkverlust bestimmter Biologika aufzeigen [8].

BMI (untergewichtig / normal / übergewichtig / fettleibig / extrem fettleibig)

Es wird auf die Ausführungen zum Merkmal „Gewicht“ verwiesen. Zudem sind Patienten mit aktivem Morbus Crohn besonders häufig unternährt [105], was sich ungünstig auf deren Prognose auswirkt. Die Merkmale fettleibig und extrem fettleibig wurden zu einer Subgruppe zusammengefasst, da die resultierenden Subgruppen zu klein waren.

Dauer des Morbus Crohn (<1 Jahr / ≥1 bis <5 Jahre / ≥5 Jahre)

Die Untersuchung dieses Merkmals ist u.a. dadurch begründet, dass Patienten mit Morbus Crohn mit einer kürzeren Krankheitsdauer besser auf bestimmte Biologika anzusprechen scheinen als Patienten, bei denen die Diagnose schon länger zurückliegt [8, 24]. Beispielsweise sprachen deutlich mehr Patienten auf die Behandlung an, wenn die Biologika-Therapie frühzeitig innerhalb von weniger als einem Jahr nach Diagnosestellung eingeleitet wurde im Vergleich zu Patienten, die erst nach 5 Jahren oder mehr behandelt wurden [106].

Fäkales Calprotectin zu Baseline (≤250 µg/g / >250 µg/g)

Fäkales Calprotectin ist ein anerkannter biochemischer Marker zur Bewertung des Therapieansprechens und der Verlaufskontrolle bei Morbus Crohn [8]. In klinischen Studien werden u.a. Werte von 250 µg/g oder 100-250 µg/g als Trennpunkte für Therapieentscheidungen gewählt [8, 23].

C-reaktives Protein (CRP) zu Baseline (≤10 mg/L / >10 mg/L)

Das CRP ist ein biochemischer Marker zur Bewertung des Therapieansprechens [8] und damit einhergehend der Krankheitsaktivität. In der Literatur wird ein CRP-Spiegel von <10 mg/L als Grenzwert diskutiert [107], was die Wahl dieses Trennpunkts begründet.

SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12 / ≥12)

Die endoskopischen Befunde sind nicht nur für die Prognose, sondern auch für Therapieentscheidungen von Bedeutung. Gemäß der Leitlinie des American College of Gastroenterology (ACG) kann der Schweregrad des Morbus Crohn anhand des SES-CD-Gesamtscores (3-6, 7-15 und >16 Punkte) als mild, mittelschwer bzw. schwer kategorisiert werden [108]. In der VIVID-1 Studie wurde gemäß der Stratifizierung ein Trennpunkt von <12 vs. ≥12 Punkten untersucht, der laut ACG einen mittleren Schweregrad abbildet.

Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline (<2 / ≥2)

Abdominelle Schmerzen sind ein Kardinalsymptom bei Morbus Crohn und bilden neben klinischen und endoskopischen Scores sowie biochemischen Markern die Krankheitsschwere bzw. -aktivität ab [108]. Gemäß CDAI gelten abdominelle Schmerzen ab einem Wert von zwei Punkten als mindestens mittelschwer, so dass der präspezifizierte Trennpunkt die Patienten in solche ohne oder mit milden versus solche mit mittelschweren bis schweren abdominellen Schmerzen unterteilt.

Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline (<7 / ≥7)

Diarrhoe ist ein Kardinalsymptom des Morbus Crohn und bildet neben klinischen und endoskopischen Scores sowie biochemischen Markern die Krankheitsschwere bzw. -aktivität ab [108]. Gemäß der Definition von STRIDE-II befinden sich Patienten mit einer Stuhlfrequenz von ≤3 in Remission [23], so dass der gewählte Trennpunkt eine hohe Krankheitsaktivität abbildet.

CDAI-Gesamtscore zu Baseline (<300 / ≥300)

Der Trennpunkt ist dadurch begründet, dass der Wert dem halbmaximalen CDAI-Gesamtscore entspricht (Skalenspannbreite: 0 bis etwa 600 Punkte). Die Analyse hat zum Ziel, eine mögliche Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsaktivität bzw. -schwere gemäß CDAI zu untersuchen.

CDAI-Gesamtscore zu Baseline (<150 / ≥150 bis 220 / ≥220 bis ≤450 / >450)

Eine klinische Remission ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie als ein CDAI-Score von <150 Punkten definiert [8]. Ein CDAI-Score zwischen 150 und 220 Punkten gilt als milder, ein CDAI-Score von 220-450 Punkten als mittelschwerer und ein CDAI-Score von >450 Punkten als schwerer Morbus Crohn [108]. Die gewählten Trennpunkte sind dadurch begründet, dass sie die Krankheitsschwere des Morbus Crohn gemäß CDAI abbilden.

Die Subgruppen CDAI-Gesamtscore <150 / ≥150 bis 220 Punkte wurden für Teilpopulation B zu einer Subgruppe mit einem CDAI-Gesamtscore von <220 Punkten zusammengefasst, da die resultierenden Subgruppen zu klein waren.

Analyse und Darstellung der Subgruppenanalysen

Gemäß IQWiG Methodenpapier [7] wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasste und bei binären Variablen mindestens 10 Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen zu beobachten waren.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Für die Berechnung der Interaktionstests von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe wurde ein logistisches Regressionsmodell herangezogen. Das Modell umfasst Behandlung, Subgruppenfaktor, Interaktion Behandlung und Subgruppenfaktor, Baseline SES-CD Total Score (<12 , ≥ 12), entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP $\geq 2,5$ (ja oder nein/unbekannt). Bei einem p-Wert $<0,05$ in einem Interaktionstest liegt eine potenzielle Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal vor.

Für die gemäß Verfo [6] durchzuführenden Analysen werden die Ergebnisse der Interaktionstests in einer p-Wert-Matrix für alle relevanten Endpunkte und getrennt nach Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3.2 tabellarisch dargestellt. Auf Subgruppenanalysen für ergänzend dargestellte Endpunkte bzw. deren Operationalisierungen und für Sensitivitätsanalysen wurde verzichtet. Die Resultate zu den patientenrelevanten Endpunkten werden im Detail für diejenigen Merkmale / Modifikatoren berichtet, für welche sich ein signifikanter Interaktionstest zum Niveau $\alpha=0,05$ (entsprechend einem p-Wert zur Signifikanz des Interaktionstests von $<0,05$) ergibt. Die Ergebnisse aller übrigen Subgruppenanalysen sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Außerdem werden Ergebnisse zu UE nach MedDRA SOC und PT nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation (bzw. Teilpopulation) statistisch signifikant ist. Zu UESI werden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation (bzw. Teilpopulation) dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analyseverfahren darstellen¹⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche²⁰ 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

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)²¹ und Rücker (2012)²² 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 ist²³.

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^{24, 25, 26}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

²¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

²² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

²³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²⁴ 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.

²⁵ 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

²⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Tabelle 4-11: 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
I6T-MC-AMAM, VIVID-1 (NCT03926130)	ja	Ja	abgeschlossen	Screeningphase: ≤5 Wochen Induktionsphase (Periode 1): 12 Wochen Erhaltungsphase (Periode 2): 40 Wochen Nachbeobachtungsphase (Periode 3; Follow-up): 12-16 Wochen Primärer Datenschnitt: 4. Oktober 2023 (finale Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte nach 52 Wochen)^a	<u>Mirikizumab:</u> Periode 1 (Woche 0-12): 900 mg, i.v., alle vier Wochen (Dosis 1-3) Periode 2 (Woche 12-52): 300 mg, s.c., alle vier Wochen (ab der 4. Dosis) <u>Ustekinumab:</u> Periode 1 (Woche 0-12): ~6 mg/kg, i.v. (1. Dosis) 90 mg, s.c., alle acht Wochen Periode 2 (Woche 12-52): 90 mg, s.c., alle acht Wochen <u>Placebo:</u> Periode 1 (Woche 0-12): Placebo i.v. und s.c. Periode 2 (Woche 12-52): • Responder: Placebo (Woche 12-20 i.v. und s.c., Woche 24-52 s.c.). • Nonresponder: Mirikizumab (Dosis 1-3 900 mg i.v., alle vier Wochen, ab Dosis 4: 300 mg s.c., alle vier Wochen).
I6T-MC-AMAG, SERENITY (NCT02891226)	ja	ja	abgeschlossen	Periode 1: Woche 0-12 Periode 2: Woche 12-52 Periode 3: Woche 52-208	<u>Periode 1 (doppelblind):</u> <u>Mirikizumab Arm 1:</u> 1.000 mg i.v., alle vier Wochen <u>Mirikizumab Arm 2:</u> 600 mg i.v., alle vier Wochen <u>Mirikizumab Arm 3:</u> 200 mg i.v., alle vier Wochen

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Finaler Datenschnitt: 31. März 2021	<u>Placebo:</u> i.v., alle vier Wochen <u>Periode 2 (doppelblind und Double-Dummy):</u> • Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden und zu Woche 12 eine Verbesserung des SES-CD-Gesamtscores aufzeigten, wurden gleichmäßig auf die Behandlungsarme Periode 1 (Weiterbehandlung gemäß Periode 1) oder 300 mg Mirikizumab, s.c., alle vier Wochen, randomisiert^c • Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden und zu Woche 12 keine Verbesserung des SES-CD-Gesamtscores aufzeigten, erhielten 1000 mg Mirikizumab, i.v., alle vier Wochen^c • Patienten, die in Periode 1 mit Placebo behandelt wurden, erhielten 1.000 mg Mirikizumab, i.v., alle vier Wochen^c <u>Periode 3 (offen):</u> • Patienten, die laut Prüfarzt einen klinischen Vorteil aufzeigten, erhielten 300 mg Mirikizumab, s.c., alle vier Wochen • Patienten, die keinen klinischen Vorteil aufzeigten, beendeten die Studie und kamen in die Follow-Up Phase
i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; MC: Morbus Crohn; mg: Milligramm, NCT: National Clinical Trial; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan, SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease a: Die letzte Patientenvisite fand am 23. August 2023 statt und am 4. Oktober 2023 wurde die Datenbank geschlossen. b: Das Placebo wurde auf dem jeweils passenden Weg verabreicht; wenn z.B. das aktive Prüfpräparat i.v. verabreicht wurde, dann wurde das Placebo s.c. injiziert und <i>vice versa</i>.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 der in Tabelle 4-11 gelisteten Studie I6T-MC-AMAM (VIVID-1 Studie) handelt es sich um die Zulassungsstudie, welche die vom G-BA benannte ZVT erfüllt. Die Ergebnisse der Studie werden daher als Evidenz zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzen von Mirikizumab in diesem Dossier dargestellt. Der Stand der Tabelle 4-11 ist der 18. Dezember 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
I6T-MC-AMAG, SERENITY (NCT02891226)	A2 Intervention nicht erfüllt
MC: Morbus Crohn; NCT: National Clinical Trial; 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 18. Dezember 2024 (siehe Anhang 4-A) und ergab insgesamt 293 Treffer. Nach Ausschluss von 7 Duplikaten wurden die verbliebenen 286 Treffer entsprechend den

vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel und Abstract bewertet. Eine Studie erfüllte die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (Abbildung 1).

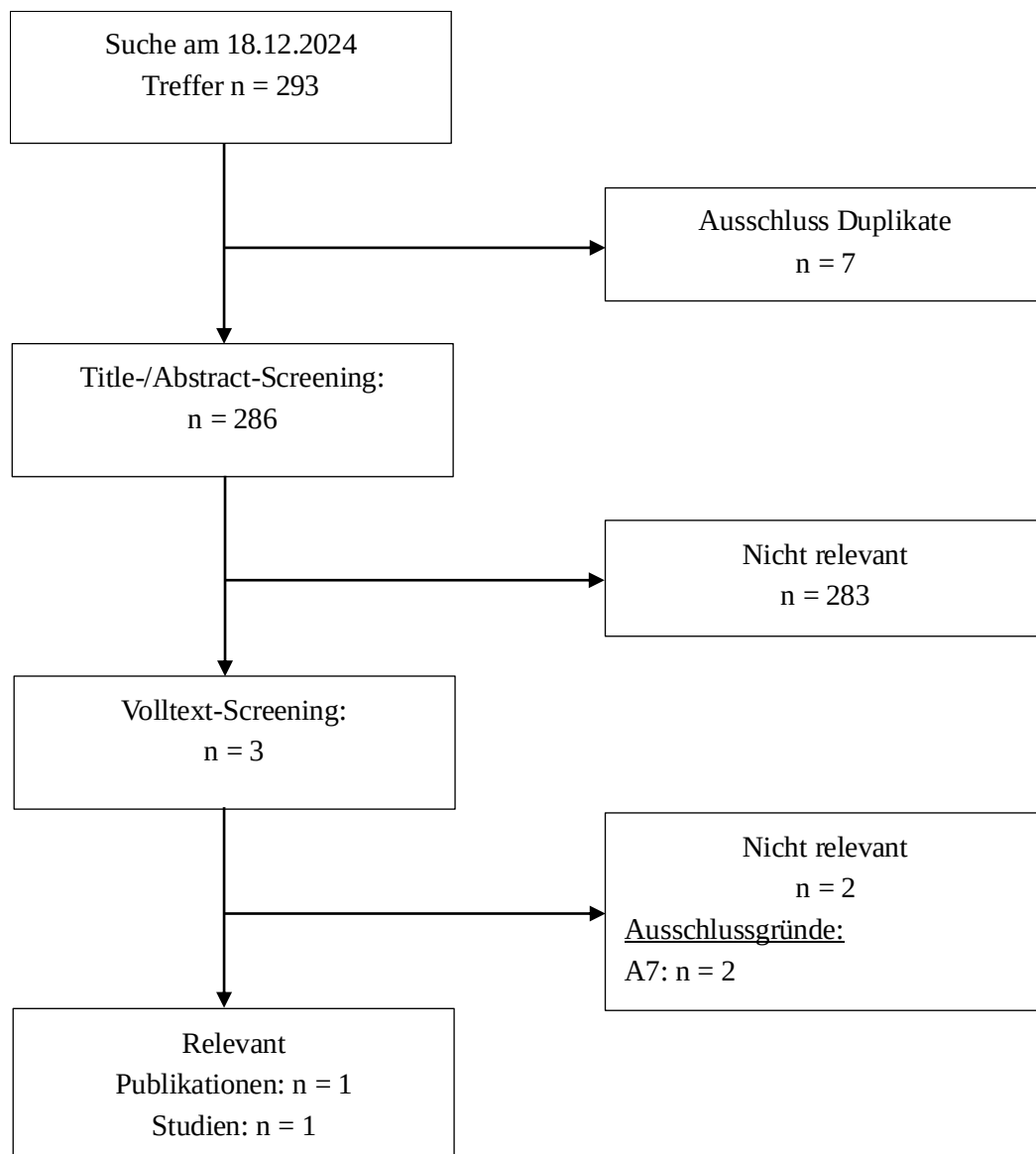


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten- bank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeuti- schen Unter- nehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche iden- tifiziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ ab- gebrochen/lau- fend)
I6T-MC- AMAM (VIVID-1) ^b	NCT03926130 [109] EUCTR 2018-004614-18 [110]	ja	ja [111]	Abgeschlossen
EUCTR: European Union Clinical Trials Register; MC: Morbus Crohn; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studien-design und/oder -ergebnisse. b: Die Studie I6T-MC-AMAM wird im vorliegenden Dossier als VIVID-1 Studie bezeichnet.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 18. Dezember 2024.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) 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 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 10. Januar 2025.

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 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
VIVID-1	Ja	Ja	Nein	Ja [13]	Ja [109, 110]	Ja [111]
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 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.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VIVID-1	RCT, doppelblind mit Double-Dummy-Design, parallel, aktiv- und Placebo-kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn^{a,b} Alter: ≥18 bis ≤80 Jahre Unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem Kortikosteroid, Immunmodulator (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, eine Kombination aus Thiopurin und Allopurinol) oder bei Morbus Crohn zugelassenem Biologikum <u>Teilpopulation A gemäß G-BA-Beratung:</u> Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend	Mirikizumab (N=631) Ustekinumab (N=309) Placebo (N=212)^c Teilpopulation A gemäß G-BA: Mirikizumab (N=331) Ustekinumab (N=164) Teilpopulation B gemäß G-BA: Mirikizumab (N=300) Ustekinumab (N=145)	<u>Studiendauer:</u> Gesamtdauer der Behandlungsphase: 52 Wochen Screeningphase: bis zu 5 Wochen Periode 1 (Induktion): 12 Wochen Periode 2 (Erhaltung): 40 Wochen Periode 3 (Follow-up): 12-16 Wochen oder Teilnahme an der Verlängerungsstudie VIVID-2 <u>Datenschnitt:</u> 4. Oktober 2023 (primärer Datenschnitt und präspezifizierte finale Analyse für die primären Endpunkte nach 52 Wochen)^{d,e}	<u>Ort</u> Europa (Österreich, Belgien, Kroatien, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Schweiz, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich) Zentral-/Südamerika (Argentinien, Brasilien, Mexiko) Nordamerika (USA, Kanada) Asien (China, Indien, Japan, Südkorea) Australien, Israel <u>Zeitraum</u> 23. Juli 2019 (erste Patientenvisite) 23. August 2023 (letzte Patientenvisite)	Ko-primäre Endpunkte: • Klinisches und endoskopisches Ansprechen • Klinisches Ansprechen und klinische Remission Patientenrelevante sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Klinische Remission und kortikosteroidfreie klinische Remission (PRO2) • Symptomatik^f • Gesundheitszustand und Allgemeinbefinden^g • Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen^h • Gesundheitsbezogene Lebensqualitätⁱ Sicherheit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben <u>Teilpopulation B gemäß G-BA-Beratung:</u> Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben [1].				
AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change-Skala; PGRS: Patient Global Rating of Severity-Skala; PRO2: Patient-reported Outcome 2; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36 Item Short-Form Health Survey; TNF: Tumornekrosefaktor; USA: United States of America; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Questionnaire Crohn's Disease a: Mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn ist definiert als ungewichtete tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz ≥ 4 (flüssige oder sehr weiche Stühle gemäß der Bristol-Stuhlformen-Skala Typ 6 oder 7) und/oder ungewichtete tagesdurchschnittliche abdominale Schmerzen ≥ 2 (Skala von 0 = keine bis 3 = schwer) zu Baseline. b: Patienten müssen einen Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)-Gesamtscore von ≥ 7 (≥ 4 bei Patienten mit isolierter ilealer Erkrankung) aufweisen. Die Aufnahme von Patienten mit einem SES-CD-Gesamtscore von ≥ 3 und < 7 Punkten (oder ≥ 3 und < 4 Punkten bei isolierter ilealer Erkrankung) und						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
mindestens einem großen Geschwür wurde mit Amendment c des Studienprotokolls vom 1. April 2021 erlaubt und auf etwa 10% der Studienpopulation begrenzt. c: Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Vergleich von Mirikizumab und Ustekinumab relevant. d: Die letzte Patientenvisite fand am 23. August 2023 statt und am 4. Oktober 2023 wurde die Datenbank geschlossen. e: Patienten, die die doppelblinde Behandlungsphase zu Woche 52 abgeschlossen hatten (Zeitpunkt des primären Datenschnitts und gleichzeitig des finalen Datenschnitts für die primären Wirksamkeitsendpunkte), hatten anschließend die Möglichkeit, entweder bei Eignung an der Studie VIVID-2 teilzunehmen oder die Nachbeobachtung der VIVID-1 Studie abzuschließen. f: Darm- und systemische Symptome - IBDQ, Stuhlfrequenz - CDAI-SF, imperativer Stuhldrang - Urgency NRS, abdominale Schmerzen - CDAI-AP, Fatigue - FACIT-Fatigue, Depressionen - QIDS-SR16 und extraintestinale Manifestationen (EIM) g: Gesundheitszustand: EQ-5D VAS, PGRS, PGIC und WPAI-CD und Allgemeinbefinden: CDAI-GWB h: Morbus Crohn-assoziierte Operationen und Fisteln i: Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ und gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36						

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mirikizumab	Ustekinumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VIVID-1	Periode 1 (Woche 0-12, Induktion) 900 mg, i.v., alle vier Wochen (Dosis 1-3) Periode 2 (Woche 12-52, Erhaltung): 300 mg, s.c., alle vier Wochen (ab der 4. Dosis) Alle Patienten des Mirikizumab- und Ustekinumab-Arms erhielten zusätzlich Placebo i.v. und/oder s.c.. Die Behandlung mit Placebo war dabei an den jeweils anderen aktiven Arm angepasst (Double-Dummy-Design)^a.	Periode 1 (Woche 0-12, Induktion): Ca. 6 mg/kg, i.v. (1. Dosis) 90 mg, s.c. nach acht Wochen Periode 2 (Woche 12-52, Erhaltung): 90 mg, s.c., alle acht Wochen	Dosisanpassungen waren in der Studie nicht erlaubt. Vor- und Begleitmedikationen <u>Erlaubte Vor- und Begleitmedikationen</u> (für Details siehe separaten Anhang 4-G) • Orale 5-ASA (z.B. Mesalamin, Balsalazid oder Olsalazin) • Orale Kortikosteroide (Prednison ≤30 mg/Tag oder Äquivalent oder Budesonid 9 mg/Tag) Orale Kortikosteroide sollten bei Therapieansprechen zu Woche 12 oder einem späterem Therapieansprechen nach einem festgelegten Schema ausgeschlichen werden (siehe Abschnitt „Begleitmedikationen“ unten). • Immunmodulatoren (z.B. AZA, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat) • Antibiotika speziell zur Behandlung des Morbus Crohn (z.B. Rifaximin und Ciprofloxacin) • Antidiarrhoika (z.B. Loperamid oder Diphenoxylat mit Atropin) • Aspirin in niedriger Dosierung (75-162,2 mg) • Nicht-Lebendimpfstoffe (Tot- oder inaktivierter Impfstoff, Untereinheit oder RNA-basiert). <u>Auswahl nicht erlaubter Vor- und Begleitmedikationen</u> (für Details siehe separaten Anhang 4-G^b): • Immunmodulatoren, einschließlich oralem und i.v. Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Thalidomid oder JAK-Inhibitoren • Rektale 5-ASA (Klistiere und Suppositorien) • Rektale Kortikosteroide (Klistiere und Suppositorien) • Kortikosteroide i.v.

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

	• Systemische Kortikosteroide für andere Indikationen als Morbus Crohn (oral oder parenteral)
5-ASA: 5-Aminosalicylsäure; AZA: Azathioprin; i.v.: intravenös; JAK: Januskinase; i.v.: Intravenös; IL-12/23: Interleukin 12/23; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonucleinsäure; s.c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor. a: Die VIVID-1 Studie war als placebo- und aktivkontrollierte Studie konzipiert. Der Placeboarm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Angaben zur Behandlung mit Placebo sind Anhang 4-E zu entnehmen. b: Andere nicht erlaubte Vor-/Begleittherapien waren: TNF-α-Antagonist und -Integrin-Inhibitor, B- oder T-Zell-depletierende Therapien, jedes andere biologische oder nicht biologische Prüfpräparat, Interferon, Leukozytenapherese, Anti-IL-12/23-Antikörper, Impfstoff gegen Bacillus Calmette-Guérin, abgeschwächter Lebend-Impfstoff und medizinisches und nicht medizinisches Marihuana.	

Die Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.1.2.1.5 dargestellt.

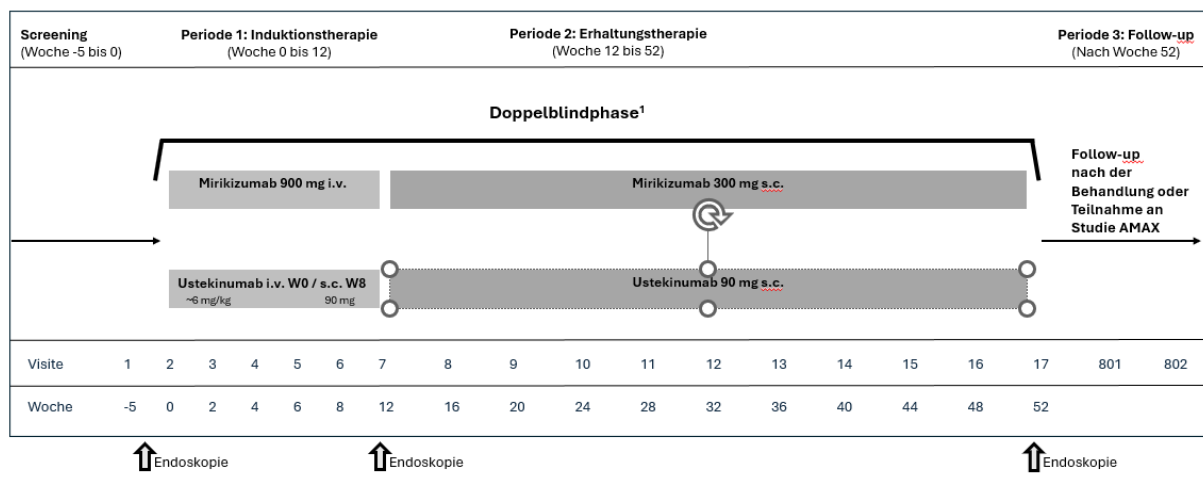
Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen 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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die VIVID-1 Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebo-kontrollierte Parallelarmstudie der Phase III im Double-Dummy-Design. Die Studie hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei der Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn zu untersuchen. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 6:3:2 auf die Behandlungsarme Mirikizumab, Ustekinumab und Placebo randomisiert (zur Dosierung siehe Tabelle 4-16). Die Stratifizierung erfolgte basierend auf der Vortherapie (Biologika-Versager: ja / nein), Kortikosteroid-Behandlung zu Baseline (ja / nein), SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12 / ≥ 12) und entweder Stuhlfrequenz ≥ 7 und / oder abdominelle Schmerzen $\geq 2,5$ zu Baseline (ja / nein) sowie der Region (Nordamerika / Europa / Andere). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Vergleich von Mirikizumab und Ustekinumab relevant. Daher wird der Placebo-Arm der Studie im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Das Design der VIVID-1 Studie ist in Abbildung 2 dargestellt.



i.v. = Intravenös; s.c. = Subkutan; W = Woche

¹ Mirikizumab wird alle 4 Wochen und Ustekinumab alle 8 Wochen verabreicht.

Alle Patienten erhielten zusätzlich zu den Prüfpräparaten Placebo i.v. und/oder s.c. (zwischen Woche 8 und 20 i.v. und s.c.). Der Placebo-Arm der Studie ist nicht dargestellt.

Abbildung 2: Studiendesign der VIVID-1 Studie

Die Gesamtstudiendauer betrug 73 Wochen, wovon sich die kontrollierte Therapie über 52 Wochen erstreckte. Diese 52 Wochen wurden in eine Induktionsphase (Woche 0–12) und eine Erhaltungstherapie (Woche 12–52) unterteilt. Patienten, die bis zur Woche 52 an der VIVID-1 Studie teilgenommen hatten, konnten im Anschluss an der Verlängerungsstudie VIVID-2 teilnehmen. Patienten, die die Einschlusskriterien für die VIVID-2 Studie nicht erfüllten oder sich gegen eine Teilnahme an der VIVID-2 Studie entschieden, wurden gebeten, das Follow-up (Periode 3) der VIVID-1 Studie abzuschließen. Das Follow-up der VIVID-1 Studie umfasste zwei Visiten, eine 4 Wochen und eine 12–16 Wochen nach der letzten regulären Visite zum Behandlungsende. Die VIVID-1 Studie wurde an 328 Zentren in 33 Ländern in Europa, Nordamerika, Zentral-/Südamerika, Asien, Israel und Australien durchgeführt.

Ko-primäre Endpunkte in der VIVID-1 Studie waren:

- Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein klinisches Ansprechen nach PRO2 und zu Woche 52 ein endoskopisches Ansprechen erreichten.
- Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein klinisches Ansprechen nach PRO2 und zu Woche 52 eine klinische Remission nach CDAI erreichten.

Zentrale Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten (18–80 Jahre), bei denen mindestens drei Monate vor Studieneinschluss ein klinisch, endoskopisch und histologisch gesicherter Morbus Crohn (mit oder ohne Fistelbildung) diagnostiziert worden war. Eingeschlossen wurden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, definiert als tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz (flüssige oder sehr weiche Stühle) von ≥ 4 und/oder tagesdurchschnittlich mindestens mittelschwere abdominelle Schmerzen (Score von ≥ 2 auf einer Skala

von 0 = keine bis 3 = schwere). Zusätzlich war der endoskopische Nachweis einer Mukositis durch einen SES-CD-Gesamtscore von mindestens 7 Punkten (≥ 4 Punkte bei Patienten mit isolierter ilealer Erkrankung) erforderlich²⁷. Außerdem mussten die Patienten ein unzureichendes Ansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer konventionellen Therapie (Kortikosteroide oder Immunmodulatoren) oder einem bei Morbus Crohn zugelassenen Biologikum (wie TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor) aufweisen.

Patienten mit Colitis ulcerosa, entzündlichen Darmerkrankungen (nicht klassifiziert), Abszess, einer Darmresektion innerhalb von sechs Monaten oder einer intraabdominellen Operation innerhalb von drei Monaten vor Baseline durften an der Studie nicht teilnehmen. Zusätzlich waren Patienten mit Komplikationen in Zusammenhang mit Morbus Crohn wie Strikturen oder Stenosen, Kurzdarmsyndrom oder anderen Manifestationen, die sich auf den Behandlungseffekt auswirken könnten, aus der Studie ausgeschlossen. Patienten, die auf einen Anti-Interleukin (IL)-12/23p40-Antikörper (wie Ustekinumab) nicht angesprochen, das Ansprechen verloren oder die Behandlung nicht vertragen hatten oder mehr als eine i.v. Induktionsdosis und eine Dosis s.c. erhalten hatten, durften an der Studie ebenfalls nicht teilnehmen. Eine ausführliche Auflistung aller Ein- und Ausschlusskriterien ist Anhang 4-E zu entnehmen.

4.3.1.2.1.2 Interventionen

Interventionen

Patienten im Behandlungsarm Mirikizumab erhielten Mirikizumab 900 mg (3 x 300 mg) während der Induktionsphase intravenös als Infusion alle vier Wochen von Woche 0 bis 12; während der Erhaltungsphase erfolgte die Gabe von Mirikizumab 300 mg (1 x 100 mg + 1 x 200 mg) subkutan alle vier Wochen bis zu Woche 52. Während der Induktionsphase wurde den Patienten im Behandlungsarm Ustekinumab zu Woche 0 eine Dosis Ustekinumab intravenös als Infusion verabreicht (ca. 6 mg/kg) und eine Dosis von 90 mg subkutan 8 Wochen später; die darauffolgenden Behandlungen von 90 mg Ustekinumab erfolgten während der Erhaltungsphase subkutan alle acht Wochen bis zu Woche 52. Dosisanpassungen waren in der Studie nicht erlaubt. Alle Patienten des Mirikizumab- und Ustekinumab-Arms erhielten zusätzlich Placebo i.v. und/oder s.c.. Die Behandlung mit Placebo war dabei an den jeweils anderen aktiven Arm angepasst (Double-Dummy-Design). Die Mirikizumab- und Ustekinumab-Prüfpräparate unterschieden sich hinsichtlich der Volumina der Lösungen zur i.v. Infusion. Zur s.c. Injektion standen Fertigspritzen mit den aktiven Prüfpräparaten und passenden Placebos zur Verfügung.

Die Gabe der Studienmedikation und des Placebos erfolgte im Prüfzentrum durch verblindetes und qualifiziertes Personal. Nach der i.v. Infusion sollten die Patienten mindestens eine Stunde lang überwacht werden, während eine Überwachung nach der s.c. Injektion im Studienprotokoll

²⁷ Die Aufnahme von Patienten mit einem SES-CD-Gesamtscore von ≥ 3 und < 7 Punkten (oder ≥ 3 und < 4 Punkten bei isolierter ilealer Erkrankung) und mindestens einem großen Geschwür wurde mit Amendment c des Studienprotokolls vom 1. April 2021 erlaubt und auf etwa 10% der Studienpopulation begrenzt.

nicht vorgesehen war. Während der Infusionen und der anschließenden Überwachung musste eine Notfallausrüstung und ausreichend geschultes Personal zur Verfügung stehen.

Aufgrund der Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Pandemie und des Krieges zwischen Russland und der Ukraine galten Ausnahmeregelungen, die mit Protokoll-Amendment b datiert am 18. Dezember 2020 implementiert wurden. Beispielsweise durften die s.c. Injektionen durch einen mobilen Gesundheitsdienst oder nach einem Training durch die Patienten selbst verabreicht werden. Unter bestimmten Voraussetzungen durften die Patienten auch außerhalb der Studienzentren behandelt werden z.B. in Infusionszentren, solange dies aufgrund der außergewöhnlichen Umstände erforderlich war.

4.3.1.2.1.3 Vor- und Begleitmedikation

Alle Patienten sollten ihre üblichen Begleitmedikationen während der Studie möglichst beibehalten, es sei denn, diese waren nicht erlaubt.

Erlaubte Begleitmedikation

Erlaubte Begleitmedikationen zur Behandlung des Morbus Crohn sollten in unveränderter Dosierung beibehalten werden, es sei denn, eine Dosisanpassung war aufgrund von UE oder aus anderen medizinischen Gründen erforderlich (Kortikosteroid-Taper siehe unten). Orale 5-ASA, orale Kortikosteroide, Immunmodulatoren, Antibiotika zur Behandlung des Morbus Crohn, Antidiarrhoika, Aspirin in niedriger Dosierung und Nichtlebend-Impfstoffe waren während der Studie erlaubt. Orale Kortikosteroide sollten bis zur Woche 12 unverändert beibehalten werden, wobei eine maximale Dosierung von 30 mg/Tag Prednison oder Äquivalent oder 9 mg/Tag Budesonid erlaubt waren.

Kortikosteroid-Taper

Bei Patienten, die zu Woche 12 oder später ein klinisches Ansprechen nach PRO2 erreichten, mussten die Kortikosteroide gemäß den Anweisungen des Protokolls beginnend mit Woche 12 bzw. zum Zeitpunkt der betreffenden Visite (mit Therapieansprechen) ausgeschlichen werden:

- Dosis >10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent: Reduktion um 5 mg/Woche bis zu einer Dosis von 10 mg/Tag, anschließend Reduktion um 2,5 mg/Woche bis zum vollständigen Absetzen;
- Dosis ≤10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent: Reduktion um 2,5 mg/Woche bis zum vollständigen Absetzen;
- Orales Budesonid: Reduktion um 3 mg alle drei Wochen bis zum vollständigen Absetzen.

Bei Patienten, die das Ausschleichen des Kortikosteroids nicht ohne ein Wiederauftreten klinischer Symptome vertrugen, konnte das Ausschleichen des Kortikosteroids unterbrochen und/oder die Kortikosteroiddosis wieder erhöht werden, jedoch nicht über das Baselineniveau hinaus. Kortikosteroide durften nur in höherer Dosis im Vergleich zu Baseline verabreicht oder neu eingeleitet werden, wenn dies aus medizinischer Sicht notwendig war. In solchen Fällen

sollte innerhalb von 2 Wochen nach Unterbrechung des Ausschleichens versucht werden, die Kortikosteroide erneut auszuschleichen, mit dem Ziel, das Ausschleichen spätestens in Woche 40 abzuschließen.

Weitere Details zur Anwendung erlaubter Begleittherapien sind der Tabelle 4-17 und dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Nicht-erlaubte Vor- und Begleitmedikation

Nicht erlaubte Medikationen sollten den Patienten nicht vorenthalten werden, sofern dies nach Einschätzung des Prüfarztes ein Risiko für den Patienten darstellen könnte. Wenn eine Begleitmedikation zur Behandlung von UE oder aus anderen medizinischen Gründen erforderlich war, sollte der Prüfarzt seine Entscheidung auf der Basis patientenindividueller und klinischer Faktoren treffen. Bei dieser Entscheidung sollte die Liste der nicht erlaubten Medikationen berücksichtigt werden.

Systemische Kortikosteroide (oral oder parenteral) für Indikationen, die nicht im Zusammenhang mit Morbus Crohn standen, gehörten zu den nicht erlaubten Medikationen, die grundsätzlich zum Abbruch der Studienbehandlung führten (Ausnahmen siehe separaten Anhang 4-G). Zwischen Woche 12 und 52, jedoch nicht zwischen Woche 0 und 12, durften systemische Kortikosteroide vorübergehend (d.h. <4 Wochen) eingeleitet oder deren Dosis erhöht werden, sofern dies nicht mit einem Verlust des Ansprechens auf die Behandlung des Morbus Crohn in Zusammenhang stand (z.B. vor Operationen oder bei Asthma oder allergischen Reaktionen). Patienten, die systemische Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebenniereninsuffizienz oder lokal verabreichte Kortikosteroide erhielten, konnten die Behandlung fortsetzen. Immunmodulatoren einschließlich oralem und i.v. Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil, Thalidomid oder JAK-Inhibitoren waren grundsätzlich verboten, während eine Vorbehandlung mit anderen Immunmodulatoren (wie AZA, 6-Mercaptopurin [6-MP] oder Methotrexat) in möglichst stabiler Dosierung fortgesetzt werden durfte. Ebenfalls nicht erlaubt waren 5-ASA und Kortikosteroide zur rektalen Anwendung oder i.v. Kortikosteroide. Intravenös verabreichte Kortikosteroide durften jedoch als Prämedikation vor Infusionen oder zur kurzfristigen Behandlung akuter Ereignisse (die nicht mit Morbus Crohn in Verbindung stehen), z.B. bei allergischen Reaktionen, eingesetzt werden. TNF- α -Antagonisten, Integrin-, IL-23p19- und IL-12/23p40-Inhibitoren, T- oder B-Zell-depletierende Therapien, Interferon und Prüfpräparate biologischen Ursprungs waren während der Studie grundsätzlich nicht erlaubt. Zusätzlich waren während der Studie Prüfpräparate nicht biologischen Ursprungs, Leukozytenapherese, BCG- und abgeschwächte Lebend-Impfstoffe sowie medizinisches und nicht-medizinisches Marihuana nicht erlaubt.

Weitere Details der nicht erlaubten Vor- und Begleitmedikationen sind der Tabelle 4-17 und dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Begleittherapien zu Baseline und während der VIVID-1 Studie*Teilpopulation A*

Tabelle 4-18: Begleittherapie mit Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Begleittherapie^a	Mirikizumab (N=331) n (%)	Ustekinumab (N=164) n (%)
Begleittherapien zu Baseline		
Nur Kortikosteroide	90 (27,2)	44 (26,8)
Nur Immunmodulatoren	79 (23,9)	41 (25,0)
Weder Kortikosteroide noch Immunmodulatoren	139 (42,0)	67 (40,9)
Kortikosteroide und Immunmodulatoren	23 (6,9)	12 (7,3)
Begleittherapien während der Studie		
Nur Kortikosteroide	101 (30,5)	47 (28,7)
Nur Immunmodulatoren	75 (22,7)	37 (22,6)
Weder Kortikosteroide noch Immunmodulatoren	127 (38,4)	62 (37,8)
Kortikosteroide und Immunmodulatoren	28 (8,5)	18 (11,0)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: Lokal applizierte Kortikosteroide (z.B. inhalative, intranasale, intraartikuläre oder topische Kortikosteroide), die nicht zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt wurden, gingen nicht in die Berechnung ein. Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Jeweils etwa ein Viertel der Patienten beider Behandlungsarme wurde zu Baseline entweder mit Kortikosteroiden (27,2% Mirikizumab und 26,8% Ustekinumab) oder mit Immunmodulatoren (23,9% Mirikizumab und 25,0% Ustekinumab) behandelt. Ein kleiner Teil der Patienten beider Behandlungsarme erhielt zu Baseline sowohl eine Therapie mit Kortikosteroiden als auch Immunmodulatoren (6,9% Mirikizumab und 7,3% Ustekinumab). Rund 40% der Patienten des Mirikizumab- und des Ustekinumab-Arms nahmen zu Baseline weder Kortikosteroide noch Immunmodulatoren ein.

Der Anteil der Patienten, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren erhielten, ist im Vergleich zu Baseline in beiden Behandlungsgruppen weitgehend gleich geblieben.

Die Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren war zwischen den Behandlungsgruppen bei Teilpopulation A somit ausgeglichen.

In Tabelle 4-19 sind die Begleittherapien von Teilpopulation A getrennt nach Wirkstoffklassen aufgeführt. Eine vollständige Liste sämtlicher Begleittherapien ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Tabelle 4-19: Begleittherapien getrennt nach Wirkstoffklassen bei mindestens 5% der Patienten in einer Behandlungsgruppe in absteigender Häufigkeit in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Begleittherapie	Mirikizumab (N=331) n (%)	Ustekinumab (N=164) n (%)
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie	329 (99,4)	159 (97,0)
Osmotisch aktive Laxantien	233 (70,4)	111 (67,7)
Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel	202 (61,0)	104 (63,4)
Andere Allgemeinanästhetika	166 (50,2)	84 (51,2)
Benzodiazepin-Derivate	112 (33,8)	61 (37,2)
Andere Immunsuppressiva	98 (29,6)	53 (32,3)
Opioidanästhetika	89 (26,9)	50 (30,5)
Glukokortikoide	84 (25,4)	43 (26,2)
Kontaktlaxantien	74 (22,4)	41 (25,0)
Protonenpumpenhemmer	81 (24,5)	34 (20,7)
Anilide	68 (20,5)	20 (12,2)
Kortikosteroide zur lokalen Anwendung	54 (16,3)	29 (17,7)
Andere virale Impfstoffe	53 (16,0)	18 (11,0)
Andere Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	35 (10,6)	17 (10,4)
Vitamin D und Analoga	31 (9,4)	16 (9,8)
Belladonna-Alkaloide, halbsynthetisch, quartäre Ammonium-Verbindungen	34 (10,3)	12 (7,3)
Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen	32 (9,7)	13 (7,9)
Propionsäure-Derivate	33 (10,0)	12 (7,3)
Elektrolytlösungen	25 (7,6)	18 (11,0)
Folsäure und Derivate	28 (8,5)	15 (9,1)
Amide	30 (9,1)	9 (5,5)
Pyrazolone	28 (8,5)	11 (6,7)
Mikrobielle Antidiarrhoika	26 (7,9)	11 (6,7)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	21 (6,3)	12 (7,3)
Fluorchinolone	25 (7,6)	8 (4,9)

Begleittherapie	Mirikizumab (N=331) n (%)	Ustekinumab (N=164) n (%)
Phenylpiperidin-Derivate	24 (7,3)	9 (5,5)
Belladonna-Alkaloide, tertiäre Amine	12 (3,6)	17 (10,4)
Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen	22 (6,6)	7 (4,3)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	24 (7,3)	3 (1,8)
ACE-Hemmer, rein	18 (5,4)	7 (4,3)
Papaverin und Derivate	18 (5,4)	7 (4,3)
Antidote	18 (5,4)	6 (3,7)
Prokinetika	14 (4,2)	9 (5,5)
ACE: Angiotensin-converting Enzyme; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die Mehrzahl der Patienten der Teilpopulation A in beiden Behandlungsarmen erhielt mindestens eine Begleittherapie (99,4% Mirikizumab und 97,0% Ustekinumab). Die häufigsten Begleitmedikationen waren osmotisch aktive Laxantien wie Macrogol (70,4% Mirikizumab und 67,7% Ustekinumab), Aminosalicylsäure und ähnliche Wirkstoffe (61,0% Mirikizumab und 63,4% Ustekinumab) und Allgemeinanästhetika (50,2% Mirikizumab und 51,2% Ustekinumab). Andere sehr häufig verordnete Begleitmedikationen umfassten Benzodiazepine (33,8% Mirikizumab und 37,2% Ustekinumab), andere Immunsuppressiva (29,6% Mirikizumab und 32,3% Ustekinumab) und Opioide (26,9% Mirikizumab und 30,5% Ustekinumab).

Die Begleitbehandlungen waren sowohl hinsichtlich der Art der Wirkstoffe als auch der Häufigkeit ihrer Anwendung zwischen den Behandlungsgruppen bei Teilpopulation A ausgeglichen.

Teilpopulation B

Tabelle 4-20: Begleittherapie mit Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Begleittherapie^a	Mirikizumab (N=300) n (%)	Ustekinumab (N=145) n (%)
Begleittherapien zu Baseline		
Nur Kortikosteroide	62 (20,7)	32 (22,1)
Nur Immunmodulatoren	52 (17,3)	32 (22,1)
Weder Kortikosteroide noch Immunmodulatoren	172 (57,3)	74 (51,0)
Kortikosteroide und Immunmodulatoren	14 (4,7)	7 (4,8)
Begleittherapien während der Studie		
Nur Kortikosteroide	78 (26,0)	37 (25,5)
Nur Immunmodulatoren	45 (15,0)	28 (19,3)
Weder Kortikosteroide noch Immunmodulatoren	155 (51,7)	68 (46,9)
Kortikosteroide und Immunmodulatoren	22 (7,3)	12 (8,3)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. a: Lokal applizierte Kortikosteroide (z.B. inhalative, intranasale, intraartikuläre oder topische Kortikosteroide), die nicht zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt wurden, gingen nicht in die Berechnung ein. Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Jeweils etwa 20% der Patienten beider Behandlungsarme wurden zu Baseline entweder mit Kortikosteroiden (20,7% Mirikizumab und 22,1% Ustekinumab) oder mit Immunmodulatoren (17,3% Mirikizumab und 22,1% Ustekinumab) behandelt. Ein kleiner Anteil der Patienten beider Behandlungsarme erhielt zu Baseline sowohl eine Therapie mit Kortikosteroiden als auch Immunmodulatoren (4,7% Mirikizumab und 4,8% Ustekinumab). 57,3% der Patienten des Mirikizumab-Arms und 51,0% der Patienten des Ustekinumab-Arms nahmen zu Baseline weder Kortikosteroide noch Immunmodulatoren ein.

Der Anteil der Patienten, die im Studienverlauf zu irgendeinem Zeitpunkt Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren erhielten, ist im Vergleich zu Baseline in beiden Behandlungsgruppen weitgehend gleich geblieben. Rund die Hälfte der Patienten erhielt während der Studie weder Kortikosteroide noch Immunmodulatoren (51,7% Mirikizumab und 46,9% Ustekinumab).

Die Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren war zwischen den Behandlungsgruppen bei Teilpopulation B somit ausgeglichen.

In Tabelle 4-21 sind die Begleittherapien von Teilpopulation B getrennt nach Wirkstoffklassen aufgeführt. Eine vollständige Liste sämtlicher Begleittherapien ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Tabelle 4-21: Begleittherapien getrennt nach Wirkstoffklassen bei mindestens 5% der Patienten in einer Behandlungsgruppe in absteigender Häufigkeit in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Begleittherapie	Mirikizumab (N=300) n (%)	Ustekinumab (N=145) n (%)
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie	296 (98,7)	144 (99,3)
Osmotisch aktive Laxanzien	194 (64,7)	90 (62,1)
Andere Allgemeinanästhetika	150 (50,0)	72 (49,7)
Benzodiazepin-Derivate	116 (38,7)	42 (29,0)
Glukokortikoide	84 (28,0)	45 (31,0)
Kontaktlaxanzien	84 (28,0)	41 (28,3)
Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel	73 (24,3)	44 (30,3)
Anilide	78 (26,0)	38 (26,2)
Opioidanästhetika	78 (26,0)	34 (23,4)
Andere virale Impfstoffe	70 (23,3)	38 (26,2)
Protonenpumpenhemmer	75 (25,0)	32 (22,1)
Andere Immunsuppressiva	62 (20,7)	40 (27,6)
Andere Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	68 (22,7)	28 (19,3)
Vitamin D und andere Analoga	43 (14,3)	25 (17,2)
Belladonna-Alkaloide, halbsynthetisch, quartäre Ammonium-Verbindungen	42 (14,0)	20 (13,8)
Nicht-spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	31 (10,3)	24 (16,6)
Amide	33 (11,0)	20 (13,8)
Fluorchinolone	22 (7,3)	21 (14,5)
Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen	28 (9,3)	15 (10,3)
Propionsäure-Derivate	26 (8,7)	17 (11,7)
Elektrolytlösungen	24 (8,0)	17 (11,7)
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt	29 (9,7)	12 (8,3)
Mikrobielle Antidiarrhoika	26 (8,7)	14 (9,7)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	32 (10,7)	8 (5,5)
Andere Opioide	26 (8,7)	10 (6,9)

Begleittherapie	Mirikizumab (N=300) n (%)	Ustekinumab (N=145) n (%)
Vitamin B12 (Cyanocobalamin und Analoga)	25 (8,3)	11 (7,6)
Phenylpiperidin-Derivate	27 (9,0)	6 (4,1)
Motilitätshemmer	20 (6,7)	12 (8,3)
Pyrazolone	20 (6,7)	12 (8,3)
Kortikosteroide mit lokaler Wirkung	21 (7,0)	10 (6,9)
Serotonin-5HT ₃ -Rezeptorantagonisten	23 (7,7)	8 (5,5)
Beta-Adrenozeptorantagonisten, selektiv	19 (6,3)	11 (7,6)
Fette/Kohlenhydrate/Proteine/Mineralstoffe/Vitamine, Kombinationen	18 (6,0)	12 (8,3)
Cephalosporine der 3. Generation	19 (6,3)	10 (6,9)
Eisen, parenterale Zubereitungen	17 (5,7)	11 (7,6)
Folsäure und Derivate	20 (6,7)	7 (4,8)
Influenza-Impfstoffe	20 (6,7)	7 (4,8)
Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen	13 (4,3)	13 (9,0)
Imidazol-Derivate	17 (5,7)	6 (4,1)
Prokinetika	16 (5,3)	7 (4,8)
Kalium	18 (6,0)	4 (2,8)
Antidote	15 (5,0)	5 (3,4)
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Mitteln	10 (3,3)	10 (6,9)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	12 (4,0)	8 (5,5)
Opioide in Kombination mit nicht-opioiden Analgetika	18 (6,0)	1 (0,7)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	16 (5,3)	3 (2,1)
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	10 (3,3)	8 (5,5)
HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; 5HT ₃ : 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die Mehrzahl der Patienten der Teilpopulation B in beiden Behandlungsarmen erhielt mindestens eine Begleittherapie (98,7% Mirikizumab und 99,3% Ustekinumab). Die häufigsten Begleitmedikationen waren osmotisch aktive Laxantien wie Macrogol (64,7% Mirikizumab und 62,1% Ustekinumab) und Allgemeinanästhetika (50,0% Mirikizumab und 49,7% Ustekinumab). Andere sehr häufig verordnete Begleitmedikationen umfassten Benzodiazepine

(38,7% Mirikizumab und 29,0% Ustekinumab), Glukokortikoide (28,0% Mirikizumab und 31,0% Ustekinumab) und Kontaktlaxantien (28,0% Mirikizumab und 28,3% Ustekinumab).

Die Begleittherapien waren sowohl hinsichtlich der Art der Wirkstoffe als auch der Häufigkeit ihrer Anwendung zwischen den Behandlungsgruppen bei Teilpopulation B ausgeglichen.

4.3.1.2.1.4 Auswertungspopulationen und Datenschnitt

Im vorliegenden Dossier werden gemäß den Vorgaben des G-BA folgende Teilpopulationen gebildet [1]:

- Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.

Die Definition der Teilpopulationen ist konform mit den Einschlusskriterien für das Versagen vorheriger Therapien für Morbus Crohn in der VIVID-1 Studie (siehe Anhang 4-E „Kriterien für das Versagen der vorherigen Therapien“).

Die primäre Analysepopulation (PAS-Population) gemäß Studienprotokoll schließt alle randomisierten Patienten mit einem SES-CD-Gesamtscore von ≥ 7 Punkten (≥ 4 Punkten bei Patienten mit isolierter ilealer Erkrankung) zu Baseline ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen erhalten hatten. Die Aufnahme von Patienten mit einem SES-CD-Gesamtscore von ≥ 3 und < 7 Punkten (oder ≥ 3 und < 4 Punkten bei isolierter ilealer Erkrankung) und mindestens einem großen Geschwür wurde mit Amendment c des Studienprotokolls vom 1. April 2021 erlaubt und auf etwa 10% der Studienpopulation begrenzt. Ziel des Amendments war es, diese Patientengruppe besser zu charakterisieren und den Behandlungseffekt bei diesem Subkollektiv zu untersuchen. Patienten mit einem SES-CD-Gesamtscore von ≥ 3 und < 7 Punkten (oder ≥ 3 und < 4 Punkten bei isolierter ilealer Erkrankung) sind nicht Teil der PAS-Population. Die ursprünglich geplante Analysepopulation hat sich durch den Einschluss dieser Patienten demnach nicht geändert.

Der Anteil der randomisierten Patienten, die nicht von der PAS-Population umfasst sind (d.h. Patienten mit einem SES-CD-Gesamtscore von ≥ 3 und < 7 Punkten (oder ≥ 3 und < 4 Punkten bei isolierter ilealer Erkrankung) und mindestens einem großen Geschwür) liegt gemäß Protokoll bei etwa 10%²⁸, so dass eine ITT-Analyse sachgerecht ist. Zur Bewertung von wirksamkeitsbezogenen Kriterien wurde für die vorliegende Nutzenbewertung daher die ITT-

²⁸ Die PAS-Population umfasste 1.065 von 1.152 randomisierten Patienten der Gesamtpopulation. Dementsprechend wiesen 87 Patienten einen SES-CD-Gesamtscore von ≥ 3 und < 7 Punkten (oder ≥ 3 und < 4 Punkten bei isolierter ilealer Erkrankung) und mindestens ein großes Geschwür auf (n/N (%): 87/1.152 (7,6%)).

Analysepopulation jeweils getrennt für Teilpopulation A und B herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene oder richtige Studienmedikation tatsächlich erhalten hat oder anderweitig protokollkonform behandelt wurde.

Die Analysepopulation zur Bewertung der Sicherheit (Safety-Population) umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene oder richtige Studienmedikation tatsächlich erhalten hat oder anderweitig protokollkonform behandelt wurde.

In Tabelle 4-22 sind die Analysepopulationen für die vorliegende Nutzenbewertung zusammengefasst.

Tabelle 4-22: Übersicht der Analysepopulationen für die vorliegende Nutzenbewertung

Analysepopulation	Beschreibung
Jeweils getrennt für Teilpopulation A und B	
ITT-Population	Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene oder richtige Studienmedikation tatsächlich erhalten hat oder anderweitig protokollkonform behandelt wurde
Safety-Population	Alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben
ITT: Intention-to-treat	

Datenschnitt

Der Datenschnitt vom 4. Oktober 2023 bildet die Primäranalyse und gleichzeitig finale Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte ab. Er basiert auf der letzten Patientenvisite am 23. August 2023.

4.3.1.2.1.5 Patientencharakteristika der VIVID-1 Studie

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Patienten wurden bei der Randomisierung nach dem Merkmal Biologika-Versager (ja / nein) stratifiziert, so dass innerhalb der Teilpopulationen A und B eine Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen angenommen werden kann.

In Tabelle 4-23 bis Tabelle 4-26 sind wesentliche demografische und Krankheitscharakteristika von Teilpopulation A und B dargestellt. Sämtliche Charakteristika der Studienpopulation getrennt nach Teilpopulation A und B sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-23: Demografische Charakteristika zu Baseline der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Merkmal	Mirikizumab (N=331)	Ustekinumab (N=164)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	36,54 (13,20)	37,10 (12,93)
Alter, n (%)		
<65	322 (97,3)	160 (97,6)
≥65	9 (2,7)	4 (2,4)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	178 (53,8)	83 (50,6)
Weiblich	153 (46,2)	81 (49,4)
Abstammung, n (%)		
Amerikanisch nativ oder Alaska nativ	2 (0,6)	2 (1,2)
Asiatisch	58 (17,5)	22 (13,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,3)	2 (1,2)
Kaukasisch	268 (81,0)	137 (83,5)
Multiple	1 (0,3)	0
Geografische Region, n (%)		
Asien	58 (17,5)	23 (14,0)
Nordamerika	31 (9,4)	13 (7,9)
Zentral- oder Südamerika	11 (3,3)	7 (4,3)
Europa und restliche Welt	231 (69,8)	121 (73,8)
Gewicht (kg)		
MW (SD)	69,57 (18,82)	68,14 (18,24)
BMI (kg/m ²)		
MW (SD)	23,74 (5,80)	23,48 (5,78)
BMI: Body-Mass-Index; ITT: Intention-to-treat; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen der Teilpopulation A ausgeglichen.

Tabelle 4-24: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Merkmal	Mirikizumab (N=331)	Ustekinumab (N=164)
Zeit seit Diagnose des Morbus Crohn (Jahre)		
MW (SD)	6,07 (7,97)	5,18 (5,88)
Alter bei Diagnose des Morbus Crohn (Jahre)		
MW (SD)	31,04 (12,09)	32,42 (12,72)
Krankheitslokalisation, n (%)		
Kolon isoliert	135 (40,8)	73 (44,5)
Ileum isoliert	41 (12,4)	24 (14,6)
Ileokolon	155 (46,8)	65 (39,6)
Vorgeschichte einer operativen Darmresektion, n (%)		
Ja	35 (10,6)	8 (4,9)
Nein	296 (89,4)	156 (95,1)
Anzahl der operativen Darmresektionen, n (%)		
0	296 (89,4)	156 (95,1)
1	28 (8,5)	5 (3,0)
2	7 (2,1)	3 (1,8)
C-reaktives Protein (CRP) (mg/L) zu Baseline		
MW (SD)	14,33 (22,79)	13,50 (21,47)
Fäkales Calprotectin (µg/g) zu Baseline		
MW (SD)	1.970,57 (3.326,98)	2.255,61 (4.399,46)
SES-CD-Gesamtscore zu Baseline		
MW (SD)	11,95 (6,49)	12,23 (6,49)
CDAI-Gesamtscore zu Baseline		
MW (SD)	314,82 (80,32)	313,37 (88,33)
Durchschnittliche AP zu Baseline		
MW (SD)	2,14 (0,59)	2,13 (0,58)
Durchschnittliche SF zu Baseline		
MW (SD)	5,44 (2,49)	5,53 (2,53)
Urgency NRS-Score zu Baseline		
MW (SD)	6,47 (2,10)	6,57 (2,03)
IBDQ-Gesamtscore zu Baseline		
MW (SD)	128,04 (33,16)	123,74 (35,18)
SF-36 MCS-Score zu Baseline		
MW (SD)	43,38 (10,94)	42,26 (10,78)

Merkmal	Mirikizumab (N=331)	Ustekinumab (N=164)
SF-36 PCS-Score zu Baseline		
MW (SD)	39,96 (7,26)	40,00 (8,02)
EQ-5D VAS-Score zu Baseline		
MW (SD)	54,30 (19,34)	53,54 (18,48)
µg: Mikrogramm; AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; g: Gramm; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; L: Liter; MCS: Mental Health Component Summary; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Health Component Summary; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; VAS: Visuelle Analogskala Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die Patienten der Teilpopulation A hatten mit durchschnittlich 6,07 bzw. 5,18 Jahren im Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm eine lange Krankheitsgeschichte. Die Patienten wiesen zu Studienbeginn eine hohe Krankheitsaktivität auf, gemessen anhand eines durchschnittlichen CDAI-Gesamtscores von etwa 314 Punkten und SES-CD-Gesamtscores von etwa 12 Punkten [108]. Die Grenzwerte für mindestens mittelschweren Morbus Crohn liegen bei 220 Punkten für den CDAI und 7 Punkten für den SES-CD-Gesamtscore und ab 450 bzw. 16 Punkten gilt die Erkrankung als schwer [108, 112]. Die Laborwerte bestätigen die zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm konsistent hohe Krankheitsaktivität (mittleres fäkales Calprotectin 1.970,57 bzw. 2.255,61 µg/g) und Entzündungsaktivität (mittleres CRP 14,33 bzw. 13,50 mg/L) [108]. Auch die Belastung durch die Symptome abdomineller Schmerz (2,14 bzw. 2,13 von maximal 3 Punkten = schwer), Stuhlfrequenz (durchschnittlich 5,44 bzw. 5,53 flüssige oder sehr weiche Stühle pro Tag) und imperativer Stuhldrang (6,47 bzw. 6,57 von maximal 10 Punkten = schlimmstmöglich) war im Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm vergleichbar hoch. Die Patienten beider Behandlungsarme waren in ihrer Lebensqualität ähnlich stark beeinträchtigt. Dies zeigt sich in den IBDQ-Gesamtscores mit Werten von 128,04 bzw. 123,74 Punkten im Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm zu Studienbeginn, was für die Patienten deutliche Beeinträchtigungen ihrer Lebensqualität bedeutet (maximal 224 Punkte = keine Einschränkung). Die vergleichbar hohen Werte des MCS und PCS des SF-36 bestätigen die starken Beeinträchtigungen der Patienten beider Behandlungsarme. Mit durchschnittlich 54,30 bzw. 53,54 von maximal 100 Punkten (= bestmöglich) im Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm war der Gesundheitszustand der Patienten, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zu Studienbeginn zudem deutlich reduziert.

Die Patientencharakteristika beider Behandlungsarme spiegeln die hohe Krankheitslast und -aktivität der Patienten der Teilpopulation A in der VIVID-1 Studie wider und bilden damit das vorliegende Anwendungsgebiet bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ab. Die krankheitsspezifischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen der Teilpopulation A ausgeglichen.

Teilpopulation B

Tabelle 4-25: Demografische Charakteristika zu Baseline der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Merkmal	Mirikizumab (N=300)	Ustekinumab (N=145)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	36,25 (13,32)	36,34 (12,36)
Alter, n (%)		
<65	287 (95,7)	141 (97,2)
≥65	13 (4,3)	4 (2,8)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	179 (59,7)	65 (44,8)
Weiblich	121 (40,3)	80 (55,2)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	100 (33,3)	56 (38,6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	11 (3,7)	6 (4,1)
Kaukasisch	180 (60,0)	82 (56,6)
Multiple	2 (0,7)	1 (0,7)
Geografische Region, n (%)		
Asien	105 (35,0)	56 (38,6)
Nordamerika	54 (18,0)	26 (17,9)
Zentral- oder Südamerika	24 (8,0)	13 (9,0)
Europa und restliche Welt	117 (39,0)	50 (34,5)
Gewicht (kg)		
MW (SD)	66,74 (18,06)	66,01 (17,01)
BMI (kg/m ²)		
MW (SD)	22,92 (5,24)	23,33 (5,15)
BMI: Body-Mass-Index; ITT: Intention-to-treat; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen der Teilpopulation B ausgeglichen.

Tabelle 4-26: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Merkmal	Mirikizumab (N=300)	Ustekinumab (N=145)
Zeit seit Diagnose des Morbus Crohn (Jahre)		
MW (SD)	9,33 (9,08)	9,28 (8,47)
Alter bei Diagnose des Morbus Crohn (Jahre)		
MW (SD)	27,41 (11,26)	27,52 (11,25)
Krankheitslokalisation, n (%)		
Kolon isoliert	120 (40,0)	59 (40,7)
Ileum isoliert	32 (10,7)	6 (4,1)
Ileokolon	148 (49,3)	80 (55,2)
Vorgeschichte einer operativen Darmresektion, n (%)		
Ja	65 (21,7)	22 (15,2)
Nein	235 (78,3)	123 (84,8)
Anzahl der operativen Darmresektionen, n (%)		
0	235 (78,3)	123 (84,8)
1	49 (16,3)	17 (11,7)
2	12 (4,0)	5 (3,4)
3	3 (1,0)	0
4	1 (0,3)	0
C-reaktives Protein (CRP) (mg/L) zu Baseline		
MW (SD)	21,16 (25,27)	24,86 (35,56)
Fäkales Calprotectin (µg/g) zu Baseline		
MW (SD)	2.548,76 (4.081,48)	2.750,82 (3.470,39)
SES-CD-Gesamtscore zu Baseline		
MW (SD)	13,83 (6,87)	14,53 (6,78)
CDAI-Gesamtscore zu Baseline		
MW (SD)	327,81 (88,90)	326,65 (95,79)
Durchschnittliche AP zu Baseline		
MW (SD)	2,12 (0,58)	2,02 (0,70)
Durchschnittliche SF zu Baseline		
MW (SD)	5,97 (3,41)	5,95 (3,20)
Urgency NRS-Score zu Baseline		
MW (SD)	6,71 (2,15)	6,54 (2,16)
IBDQ-Gesamtscore zu Baseline		
MW (SD)	127,45 (32,70)	126,51 (34,90)

Merkmal	Mirikizumab (N=300)	Ustekinumab (N=145)
SF-36 MCS-Score zu Baseline		
MW (SD)	44,41 (10,69)	44,98 (10,52)
SF-36 PCS-Score zu Baseline		
MW (SD)	39,15 (7,95)	38,75 (7,85)
EQ-5D VAS-Score zu Baseline		
MW (SD)	53,60 (20,23)	53,99 (21,04)
µg: Mikrogramm; AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: C-reaktives Protein; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; g: Gramm; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; L: Liter; MCS: Mental Health Component Summary; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Health Component Summary; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; VAS: Visuelle Analogskala Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die Patienten hatten mit durchschnittlich etwa 9,3 Jahren in beiden Behandlungsarmen eine fast 10-jährige Krankheitsgeschichte. Die Patienten wiesen zu Studienbeginn eine hohe Krankheitsaktivität auf, gemessen anhand eines durchschnittlichen CDAI-Gesamtscores von 327,81 bzw. 326,65 Punkten und eines hohen SES-CD-Gesamtscores von 13,83 bzw. 14,53 Punkten [108]. Die Grenzwerte für mindestens mittelschweren Morbus Crohn liegen bei 220 Punkten für den CDAI und 7 Punkten für den SES-CD-Gesamtscore und ab 450 bzw. 16 Punkten gilt die Erkrankung als schwer [108, 112]. Die Laborwerte bestätigen die zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm konsistent hohe Krankheitsaktivität (mittleres fäkales Calprotectin 2.548,76 bzw. 2.750,82 µg/g) und Entzündungsaktivität (mittleres CRP 21,16 bzw. 24,86 mg/L) [108]. Auch die Belastung durch die Symptome abdomineller Schmerz (2,12 bzw. 2,02 von maximal 3 Punkten = schwer), Stuhlfrequenz (durchschnittlich 5,97 bzw. 5,95 flüssige oder sehr weiche Stühle pro Tag) und imperativer Stuhl drang (6,71 bzw. 6,54 von maximal 10 Punkten = schlimmstmöglich) war im Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm vergleichbar hoch. Die Patienten beider Behandlungsarme waren in ihrer Lebensqualität ähnlich stark beeinträchtigt. Dies zeigt sich in den IBDQ-Gesamtscores mit Werten von 127,45 bzw. 126,51 Punkten im Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm zu Studienbeginn, was für die Patienten deutliche Beeinträchtigungen ihrer Lebensqualität bedeutet (maximal 224 Punkte = keine Einschränkung). Die Ergebnisse des MCS und PCS des SF-36 bestätigen die starken Beeinträchtigungen der Patienten beider Behandlungsarme. Mit durchschnittlich 53,60 bzw. 53,99 von maximal 100 Punkten (= bestmöglich) im Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm war der Gesundheitszustand der Patienten, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zu Studienbeginn deutlich reduziert.

Die Patientencharakteristika beider Behandlungsarme spiegeln die hohe Krankheitslast und -aktivität der Patienten der Teilpopulation B in der VIVID-1 Studie wider und bilden damit das vorliegende Anwendungsgebiet bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem

Morbus Crohn ab. Die krankheitsspezifischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen der Teilpopulation B ausgeglichen.

Morbus Crohn Vorthérapien

Teilpopulation A

Tabelle 4-27: Versagen der Vorthérapie für Morbus Crohn in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Vorthérapie	Mirikizumab (N=331) n (%)	Ustekinumab (N=164) n (%)
Vorheriges Versagen von Kortikosteroiden	216 (65,3)	126 (76,8)
Vorheriges Versagen von Immunmodulatoren	180 (54,4)	77 (47,0)
Kein vorheriges Versagen eines Biologikums	331 (100,0)	164 (100,0)
Exposition aber kein Therapieversagen	36 (10,9)	12 (7,3)
Keine Exposition	295 (89,1)	152 (92,7)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie		
Versagen der Vorthérapie liegt vor für Patienten, die unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder die Therapie nicht vertragen haben.		
Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die nachfolgenden Prozentangaben beziehen sich auf den Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm (jeweils erster bzw. zweiter Wert).

Bezüglich Vorthérapien mit konventionellen Therapien gaben zu Studienbeginn 65,3% bzw. 76,8% der Patienten der Teilpopulation A ein Therapieversagen von Kortikosteroiden und 54,4% bzw. 47,0% ein Therapieversagen von Immunmodulatoren an. Insgesamt 10,9% bzw. 7,3% der Patienten wurden bereits mit einem Biologikum behandelt, ohne, dass ein Therapieversagen aufgetreten ist. Gemäß Definition der Teilpopulation A lag bei keinem der Patienten ein Therapieversagen auf Biologika vor. Die gescheiterten konventionellen Vorthérapien sind zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Teilpopulation B

Tabelle 4-28: Versagen der Vorthérapie für Morbus Crohn in der RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Vorthérapie	Mirikizumab (N=300) n (%)	Ustekinumab (N=145) n (%)
Vorheriges Versagen von Kortikosteroiden	73 (24,3)	37 (25,5)
Vorheriges Versagen von Immunmodulatoren	130 (43,3)	53 (36,6)
Vorheriges Versagen von Biologika	300 (100,0)	145 (100,0)

Vorthherapie	Mirikizumab (N=300) n (%)	Ustekinumab (N=145) n (%)
Zahl der Biologika-Therapien, die versagt haben		
1	192 (64,0)	97 (66,9)
2	83 (27,7)	42 (29,0)
>2	25 (8,3)	6 (4,1)
Vorheriges Versagen von TNF- α -Antagonisten	282 (94,0)	139 (95,9)
Vorheriges Versagen von Integrin-Inhibitoren	71 (23,7)	31 (21,4)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor Versagen der Vorthherapie liegt vor für Patienten, die unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder die Therapie nicht vertragen haben. Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Bezüglich Vorthérapien mit konventionellen Therapien gaben zu Studienbeginn 24,3% bzw. 25,5% der Patienten der Teilpopulation B ein Therapieversagen von Kortikosteroiden und 43,3% bzw. 36,6% ein Therapieversagen von Immunmodulatoren an. Gemäß Definition der Teilpopulation B lag bei allen Patienten ein Therapieversagen auf Biologika vor. Bei über 90% der Patienten (94,0% bzw. 95,9%) lag ein Therapieversagen gegenüber TNF- α -Antagonisten und bei 23,7% bzw. 21,4% ein Therapieversagen gegenüber Integrin-Inhibitoren vor. Die gescheiterten Vorthérapien sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

4.3.1.2.1.6 Disposition der Patienten und Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Teilpopulation A

Tabelle 4-29: Disposition der Patienten in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

	Mirikizumab (N=331) n (%)	Ustekinumab (N=164) n (%)
Beendigung der Doppelblindphase	284 (85,8)	143 (87,2)
Behandlungsabbruch in der Doppelblindphase	47 (14,2)	21 (12,8)
Gründe für Behandlungsabbruch		
Abbruch auf Wunsch des Patienten	14 (4,2)	9 (5,5)
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,3)	0
Fehlende Wirksamkeit	6 (1,8)	2 (1,2)
Lost to follow-up	2 (0,6)	0
Protokollverletzung	1 (0,3)	4 (2,4)
Schwangerschaft	2 (0,6)	0

	Mirikizumab (N=331) n (%)	Ustekinumab (N=164) n (%)
Tod	0	1 (0,6)
Unerwünschtes Ereignis	20 (6,0)	3 (1,8)
Anderer Grund für den Abbruch	1 (0,3)	2 (1,2)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die die Studienbehandlung während der Doppelblindphase abgebrochen haben, zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (14,2% bzw. 12,8%). Bei Betrachtung der Abbruchgründe zeigen sich zwar geringfügige aber keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Fehlende Wirksamkeit war nur bei 1,8% bzw. 1,2% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms der Teilpopulation A der Grund, die Studienbehandlung vorzeitig abzubrechen.

Fehlende Werte aufgrund von Therapieabbrüchen werden durch geeignete Imputationsmethoden adäquat berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und die Robustheit der Ergebnisse wird durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Tabelle 4-30: Behandlungsdauer in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Merkmal	Mirikizumab (N=331)	Ustekinumab (N=164)
Behandlungsdauer in Wochen, n (%)		
Jegliche Behandlungsdauer	331 (100,0)	164 (100,0)
≥4 Wochen	331 (100,0)	163 (99,4)
≥8 Wochen	325 (98,2)	161 (98,2)
≥12 Wochen	319 (96,4)	158 (96,3)
≥16 Wochen	314 (94,9)	156 (95,1)
≥24 Wochen	309 (93,4)	155 (94,5)
≥32 Wochen	302 (91,2)	153 (93,3)
≥40 Wochen	297 (89,7)	150 (91,5)
≥48 Wochen	288 (87,0)	148 (90,2)
Behandlungsdauer in Wochen		
Anzahl der Patienten	331	164
MW (SD)	49,38 (11,18)	50,01 (10,54)

Merkmal	Mirikizumab (N=331)	Ustekinumab (N=164)
Minimum; Maximum	4,4; 66,4	2,1; 59,4
Median (Q1; Q3)	52,57 (52,00; 53,29)	52,57 (52,00; 53,29)
ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. Die Behandlungsdauer ist berechnet als (Datum der letzten Visite der Behandlungsperiode - Datum der ersten Dosis + 1 Tag). Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Alle randomisierten Patienten der Teilpopulation A haben mindestens eine Dosis Mirikizumab bzw. Ustekinumab erhalten. Insgesamt 87,0% bzw. 90,2% der Patienten wurden über mindestens 48 Wochen mit Mirikizumab bzw. Ustekinumab behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer (SD) war mit 49,38 (11,18) bzw. 50,01 (10,54) Wochen im Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm annähernd identisch. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Behandlungssamen 52,57 Wochen.

Tabelle 4-31: Beobachtungsdauer pro Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt	Mirikizumab (N=331)	Ustekinumab (N=164)
Beobachtungsdauer (Wochen)		
Klinische und kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2, Stuhlfrequenz – CDAI-SF, abdominale Schmerzen – CDAI-AP, Allgemeinbefinden – CDAI-GWB		
n	331	164
Mittelwert (SD)	49,8 (11,47)	49,6 (11,25)
Median [95%-KI]	52,4 [52,3; 52,7]	52,4 [52,3; 52,7]
Q1; Q3	51,9; 53,4	51,9; 53,1
Darm- und systemische Symptome - IBDQ, krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ		
n	331	164
Mittelwert (SD)	47,5 (13,25)	47,4 (14,20)
Median [95%-KI]	52,1 [52,1; 52,3]	52,3 [52,1; 52,4]
Q1; Q3	51,6; 53,0	51,7; 53,0
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS		
n	331	164
Mittelwert (SD)	49,5 (11,63)	49,5 (11,31)
Median [95%-KI]	52,3 [52,1; 52,6]	52,3 [52,1; 52,6]
Q1; Q3	51,7; 53,3	51,7; 53,1

Endpunkt	Mirikizumab (N=331)	Ustekinumab (N=164)
Fatigue - FACIT-Fatigue		
n	331	164
Mittelwert (SD)	47,5 (13,24)	47,4 (14,20)
Median [95%-KI]	52,1 [52,1; 52,3]	52,3 [52,1; 52,4]
Q1; Q3	51,6; 53,0	51,7; 53,0
Depressionen - QIDS-SR16		
n	331	164
Mittelwert (SD)	48,2 (12,05)	48,4 (12,49)
Median [95%-KI]	52,1 [52,1; 52,3]	52,3 [52,1; 52,4]
Q1; Q3	51,6; 53,0	51,7; 53,0
Gesundheitszustand - EQ-5D VAS		
n	331	164
Mittelwert (SD)	47,5 (13,25)	47,4 (14,20)
Median [95%-KI]	52,1 [52,1; 52,3]	52,3 [52,1; 52,4]
Q1; Q3	51,6; 53,0	51,7; 53,0
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)		
n	331	164
Mittelwert (SD)	47,5 (13,25)	47,4 (14,20)
Median [95%-KI]	52,1 [52,1; 52,3]	52,3 [52,1; 52,4]
Q1; Q3	51,6; 53,0	51,7; 53,0
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36		
n	331	164
Mittelwert (SD)	47,5 (13,24)	47,4 (14,20)
Median [95%-KI]	52,1 [52,1; 52,3]	52,3 [52,1; 52,4]
Q1; Q3	51,6; 53,0	51,7; 53,0
Gesundheitszustand - PGRS		
n	331	164
Mittelwert (SD)	49,5 (11,63)	49,5 (11,31)
Median [95%-KI]	52,3 [52,1; 52,6]	52,3 [52,1; 52,6]
Q1; Q3	51,7; 53,3	51,7; 53,1
Gesundheitszustand - PGIC		
n	329	161
Mittelwert (SD)	47,9 (12,54)	48,1 (12,73)

Endpunkt	Mirikizumab (N=331)	Ustekinumab (N=164)
Median [95%-KI]	52,1 [52,1; 52,3]	52,3 [52,1; 52,4]
Q1; Q3	51,6; 53,0	51,7; 53,0
Sicherheit		
n	331	164
Mittelwert (SD)	49,4 (11,18)	50,0 (10,54)
Median [95%-KI]	52,6 [52,3; 52,7]	52,6 [52,3; 52,9]
Q1; Q3	52,0; 53,3	52,0; 53,3
AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numerical Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease Die Beobachtungsdauer für behandelte Patienten ist die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur letzten vorhandenen Beobachtung für den jeweiligen Fragebogen. Die Beobachtungsdauer für nicht behandelte Patienten ist die Zeit von der ersten vorhandenen Beobachtung bis zur letzten vorhandenen Beobachtung für den jeweiligen Fragebogen. Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die Beobachtungsdauer pro Endpunkt ist zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Teilpopulation B

Tabelle 4-32: Disposition der Patienten in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

	Mirikizumab (N=300) n (%)	Ustekinumab (N=145) n (%)
Beendigung der Doppelblindphase	252 (84,0)	122 (84,1)
Behandlungsabbruch in der Doppelblindphase	48 (16,0)	23 (15,9)
Gründe für Behandlungsabbruch		
Abbruch auf Wunsch des Patienten	15 (5,0)	6 (4,1)
Fehlende Wirksamkeit	13 (4,3)	9 (6,2)
Lost to follow-up	3 (1,0)	0
Protokollverletzung	1 (0,3)	1 (0,7)
Schwangerschaft	2 (0,7)	1 (0,7)
Unerwünschtes Ereignis	12 (4,0)	4 (2,8)
Anderer Grund für den Abbruch	2 (0,7)	2 (1,4)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie. Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die Anzahl der Patienten, die die Studienbehandlung während der Doppelblindphase abgebrochen haben, ist zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm annähernd identisch (16,0% bzw. 15,9%). Bei Betrachtung der Abbruchgründe zeigen sich zwar geringfügige aber keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund fehlender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen haben, ist im Mirikizumab-Arm mit 4,3% etwas niedriger als im Ustekinumab-Arm mit 6,2%. Diese Raten sind höher im Vergleich zur Teilpopulation A. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei Teilpopulation B um therapieerfahrene Patienten mit einer fast 10-jährigen Krankheitsgeschichte handelt (Tabelle 4-26), bei denen konventionelle Therapien sowie mindestens ein Biologikum bereits gescheitert sind (Tabelle 4-28), ist dieser Unterschied erklärbar.

Fehlende Werte aufgrund von Therapieabbrüchen werden durch geeignete Imputationsmethoden adäquat berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und die Robustheit der Ergebnisse wird durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Tabelle 4-33: Behandlungsdauer in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Merkmal	Mirikizumab (N=300)	Ustekinumab (N=145)
Behandlungsdauer in Wochen, n (%)		
Jegliche Behandlungsdauer	299 (99,7)	145 (100,0)
≥4 Wochen	298 (99,3)	143 (98,6)
≥8 Wochen	296 (98,7)	142 (97,9)
≥12 Wochen	292 (97,3)	140 (96,6)
≥16 Wochen	284 (94,7)	140 (96,6)
≥24 Wochen	272 (90,7)	137 (94,5)
≥32 Wochen	268 (89,3)	129 (89,0)
≥40 Wochen	262 (87,3)	125 (86,2)
≥48 Wochen	257 (85,7)	123 (84,8)
Behandlungsdauer in Wochen		
Anzahl der Patienten	299	145
MW (SD)	48,93 (11,89)	48,98 (11,83)
Minimum; Maximum	3,1; 68,0	1,1; 67,9
Median (Q1; Q3)	52,43 (51,86; 53,14)	52,43 (51,86; 53,29)
ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung. Behandlungsdauer ist berechnet als (Datum der letzten Visite der Behandlungsperiode - Datum der ersten Dosis + 1 Tag). Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Ausgenommen ein Patient des Mirikizumab-Arms haben alle randomisierten Patienten der Teilpopulation B mindestens eine Dosis Mirikizumab bzw. Ustekinumab erhalten. Insgesamt 85,7% bzw. 84,8% der Patienten wurden über mindestens 48 Wochen mit Mirikizumab bzw. Ustekinumab behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer (SD) war mit 48,93 (11,89) bzw. 48,98 (11,83) Wochen im Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arm annähernd identisch. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Behandlungsarmen 52,43 Wochen.

Tabelle 4-34: Beobachtungsdauer pro Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt	Mirikizumab (N=300)	Ustekinumab (N=145)
Beobachtungsdauer (Wochen)		
Klinische und kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2, Stuhlfrequenz – CDAI_SF, abdominelle Schmerzen – CDAI-AP, Allgemeinbefinden – CDAI-GWB		
n	300	145
Mittelwert (SD)	48,8 (12,73)	48,9 (11,83)
Median [95%-KI]	52,4 [52,3; 52,7]	52,4 [52,3; 52,7]
Q1; Q3	51,9; 53,1	51,9; 53,1
Darm- und systemische Symptome - IBDQ, krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ		
n	300	145
Mittelwert (SD)	46,1 (14,89)	47,1 (13,77)
Median [95%-KI]	52,2 [52,1; 52,4]	52,3 [52,1; 52,6]
Q1; Q3	51,4; 53,0	51,9; 53,1
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS		
n	299	145
Mittelwert (SD)	48,7 (12,75)	48,7 (11,87)
Median [95%-KI]	52,3 [52,1; 52,6]	52,1 [52,0; 52,6]
Q1; Q3	51,6; 53,0	51,6; 53,0
Fatigue - FACIT-Fatigue		
n	299	145
Mittelwert (SD)	46,1 (14,77)	46,4 (14,08)
Median [95%-KI]	52,1 [52,1; 52,4]	52,3 [52,1; 52,4]
Q1; Q3	51,4; 53,0	51,7; 53,1
Gesundheitszustand - EQ-5D VAS		
N	300	145
Mittelwert (SD)	46,1 (14,89)	47,1 (13,77)
Median [95%-KI]	52,2 [52,1; 52,4]	52,3 [52,1; 52,6]
Q1; Q3	51,4; 53,0	51,9; 53,1
Gesundheitszustand – WPAI-CD		
n	300	145
Mittelwert (SD)	46,1 (14,89)	47,1 (13,77)
Median [95%-KI]	52,2 [52,1; 52,4]	52,3 [52,1; 52,6]

Endpunkt	Mirikizumab (N=300)	Ustekinumab (N=145)
Q1; Q3	51,4; 53,0	51,9; 53,1
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36		
n	300	145
Mittelwert (SD)	46,0 (14,85)	47,0 (13,75)
Median [95%-KI]	52,1 [52,1; 52,4]	52,3 [52,1; 52,6]
Q1; Q3	51,4; 53,0	51,7; 53,1
Gesundheitszustand - PGRS		
n	300	145
Mittelwert (SD)	48,6 (12,93)	48,7 (11,87)
Median [95%-KI]	52,3 [52,1; 52,6]	52,1 [52,0; 52,6]
Q1; Q3	51,6; 53,0	51,6; 53,0
Gesundheitszustand - PGIC		
n	297	145
Mittelwert (SD)	46,6 (14,06)	47,1 (13,77)
Median [95%-KI]	52,3 [52,1; 52,4]	52,3 [52,1; 52,6]
Q1; Q3	51,4; 53,0	51,9; 53,1
Depressionen - QIDS-SR16		
n	300	145
Mittelwert (SD)	47,1 (13,26)	47,8 (12,33)
Median [95%-KI]	52,2 [52,1; 52,4]	52,3 [52,1; 52,6]
Q1; Q3	51,4; 53,0	51,9; 53,1
Sicherheit		
n	299	145
Mittelwert (SD)	48,9 (11,89)	49,0 (11,83)
Median [95%-KI]	52,4 [52,3; 52,7]	52,4 [52,3; 52,9]
Q1; Q3	51,9; 53,1	51,9; 53,3

Endpunkt	Mirikizumab (N=300)	Ustekinumab (N=145)
AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numerical Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease Die Beobachtungsdauer für behandelte Patienten ist die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur letzten vorhandenen Beobachtung für den jeweiligen Fragebogen. Die Beobachtungsdauer für nicht behandelte Patienten ist die Zeit von der ersten vorhandenen Beobachtung bis zur letzten vorhandenen Beobachtung für den jeweiligen Fragebogen. Datenschnitt: 4. Oktober 2023		

Die Beobachtungsdauer pro Endpunkt ist zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

4.3.1.2.1.7 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde für beide Teilpopulationen wie folgt festgelegt (zur Begründung siehe Abschnitt 4.2.1 und Modul 3 Abschnitt 3.1.2):

Teilpopulation A: Ein TNF- α -Antagonist²⁹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-inhibitor (**Ustekinumab** oder Risankizumab)

Teilpopulation B: Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten²¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (**Ustekinumab** oder Risankizumab)

Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden. Die Auswahl nur einer dieser Wirkstoffe ist im Rahmen einer Single-Komparator-Studie für den Nachweis eines Zusatznutzens ausreichend [1]. In der VIVID-1 Studie wird in beiden Teilpopulationen Mirikizumab gegen Ustekinumab verglichen. Die Teilpopulationen unterscheiden sich dahingehend, dass die Patienten der Teilpopulation A die Behandlung mit Ustekinumab ohne vorheriges Scheitern eines Biologikums beginnen, während die Patienten der Teilpopulation B nach gescheiterter Biologika-Therapie auf Ustekinumab wechseln. Ein Wechsel des Biologikums ist durch die Einschlusskriterien der VIVID-1 Studie gewährleistet (siehe

²⁹ Die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben (Fachinformation Humira® Stand Januar 2017).

Anhang 4-E „Kriterien für das Versagen der vorherigen Therapien“). Daher wird die Umsetzung der ZVT für beide Teilpopulationen gemeinsam betrachtet.

In der VIVID-1 Studie erhielten die Patienten zunächst eine Einzeldosis Ustekinumab i.v., anschließend wurden alle Patienten alle 8 Wochen mit Ustekinumab 90 mg s.c. behandelt. Gemäß der Fachinformation von Ustekinumab wird die erste s.c. Dosis 8 Wochen nach der i.v. Einzeldosis verabreicht. Danach wird je nach klinischer Beurteilung entweder eine Dosis (s.c.) alle 12 Wochen oder bei unzureichendem Ansprechen alle 8 Wochen empfohlen [113]. „Real-World“-Daten aus Deutschland zeigen, dass die Mehrzahl der Patienten mit Morbus Crohn mit dem 8-wöchigen Dosierungsschema von Ustekinumab behandelt wird [114, 115], was durch eine nationale Studie aus Finnland bestätigt wird [116]. Dies wird zudem durch die Ergebnisse einer aktuellen GKV (Gesetzliche Krankenversicherung) Routinedatenanalyse zur Therapieintensivierung aus Deutschland gestützt (siehe Modul 3). Auch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten bestätigt, dass das 8-wöchige Dosierungsschema von Ustekinumab anstelle einer Dosierung alle 12 Wochen eine versorgungsrelevante Dosierung darstellt [117]. Somit ist festzustellen, dass das 8-wöchige Dosierungsschema von Ustekinumab in der VIVID-1 Studie die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.

Nach den Ergebnissen eines systematischen Reviews mit Meta-Analyse ist die Wirksamkeit des 8- und 12-wöchigen Dosierungsschemas von Ustekinumab (s.c.) vergleichbar [118]. Im Public Assessment Report zu Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn hebt die EMA hingegen die höhere Wirksamkeit des 8- vs. 12-wöchigen Dosierungsschemas hervor [119]. Es ist daher von einer konservativen Schätzung des Nutzens von Mirikizumab auszugehen, da Ustekinumab s.c. in der VIVID-1 Studie fachinformationskonform in maximaler Dosierung alle 8 Wochen verabreicht wurde.

Trotz besserer Wirksamkeit des 8- vs. 12-wöchigen Dosierungsschemas, hat die EMA das 12-wöchige Dosierungsschema aufgrund der höheren Rate an UE mit Kausalzusammenhang bei 8- vs. 12-wöchiger Anwendung in die Fachinformation aufgenommen [119]. UE mit Kausalzusammenhang werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht separat betrachtet. Hinsichtlich des Schadens kann ein Nachteil von Ustekinumab durch das 8-wöchige Dosierungsschema dennoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, was bei der Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt Sicherheit berücksichtigt wird.

Zusammenfassend entspricht das 8-wöchige Dosierungsschema von Ustekinumab dem Versorgungsstandard in Deutschland, so dass die VIVID-1 Studie zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Dieses Dosierungsschema wurde bereits in einem früheren Verfahren im gleichen Indikationsgebiet vom G-BA akzeptiert [26]. Die Aussagesicherheit der VIVID-1 Studie wird durch diese Abweichung nicht eingeschränkt, es ergeben sich lediglich Unsicherheiten für den Endpunkt Sicherheit. Da Ustekinumab s.c. in der VIVID-1 Studie fachinformationskonform in maximaler Dosierung alle 8 Wochen verabreicht wurde, ist insgesamt von einer konservativen Schätzung des Nutzens von Mirikizumab auszugehen.

4.3.1.2.1.8 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien, waren die relevanten Charakteristika der untersuchten Patientenpopulationen in der VIVID-1 Studie vergleichbar mit den allgemeinen Charakteristika der Morbus Crohn-Patienten, die in Deutschland in das Anwendungsgebiet von Mirikizumab fallen. Demzufolge lassen sich die Ergebnisse der VIVID-1 Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Populationen der VIVID-1 Studie bilden die in Deutschland zu erwartende Patientenpopulation von Mirikizumab gut ab. Beispielsweise wurden in die VIVID-1 Studie überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung (Anteil ca. 80% bzw. 60%, jeweils Teilpopulation A bzw. B) eingeschlossen. Die Studie wurde vorwiegend in Industrieländern durchgeführt, mehrheitlich in Europa (der Anteil an Patienten aus OECD-Ländern lag bei 61,2% bzw. 58,7%). Mit einem Männeranteil von ca. 54%/51% bzw. 60%/45% (jeweils Mirikizumab/Ustekinumab) und einem Frauenanteil von ca. 46%/49% bzw. 40%/55% (jeweils Mirikizumab/Ustekinumab), war das Geschlechterverhältnis in Teilpopulation A bzw. B weitgehend ausgeglichen. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich für die Indikation Morbus Crohn unterschiedliche Angaben zu geschlechterspezifischen Unterschieden. Während einige Publikationen von einer ausgeglichenen Verteilung zwischen beiden Geschlechtern ausgehen, weisen andere Quellen auf etwas höhere Prävalenzen bei Frauen hin [120–122]. Die EMA hebt hervor, dass in den pivotalen Studien anderer Entwicklungsprogramme der Männeranteil etwas höher war als der Frauenanteil [123].

Wie oben dargelegt, ist das 8-wöchige Dosierungsschema der ZVT Ustekinumab in der VIVID-1 Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Vorthapien des Morbus Crohn

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).

Sowohl Teilpopulation A als auch Teilpopulation B bilden den Versorgungsalltag in Deutschland adäquat ab.

Begleitbehandlung mit Kortikosteroiden

In der VIVID-1 Studie wurde die Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden in zulässiger Dosierung (Prednison ≤ 30 mg/Tag oder Äquivalent oder Budesonid 9 mg/Tag) während der ersten 12 Wochen unverändert fortgeführt. Bei Ansprechen auf die Therapie wurden die Kortikosteroide nach einem vordefinierten Schema ausgeschlichen, entweder ab Woche 12 oder zu einem späteren Zeitpunkt, falls das Ansprechen erst nach Woche 12 festgestellt wurde. Der Abschluss des Kortikosteroid-Tapers sollte bis Woche 40 erfolgen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

Die kortikosteroidfreie Remission ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel [8]. Gleichwohl können eine Initiierung oder Erhöhung der Dosis von

Kortikosteroiden im vorliegenden Anwendungsgebiet Teil der Therapiestrategie sein [22]. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie werden systemische Kortikosteroide initial verwendet, um ein schnelles Ansprechen zu erreichen [8].

In klinischen Studien bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn ist es gängige Praxis, Kortikosteroide während der Induktionsphase mit Biologika oder „small molecules“ über mehrere Wochen stabil zu halten. Das Ausschleichen erfolgt in der Erhaltungsphase. Bei Wiederauftreten der Symptome kann die Kortikosteroid-Dosis nach Ermessen des Prüfarztes auf das Ausgangsniveau erhöht werden [124]. Im Allgemeinen wird dabei das Ziel verfolgt, das Risiko eines vorzeitigen Therapieabbruchs oder einer Verschlechterung der Symptome zu minimieren, solange die remissionsinduzierende Therapie mit Biologika noch nicht ausreichend wirksam ist.

Es ist anzunehmen, dass Kortikosteroide auch im klinischen Alltag in Deutschland nicht unmittelbar nach Beginn der Induktion mit Biologika ausgeschlichen werden, um die Zeit bis zum Wirkeintritt und ausreichender Wirksamkeit zu überbrücken. Aufgrund der fehlenden remissionserhaltenden Wirkung und der bekannten Langzeitnebenwirkungen von Steroiden sollten systemische Steroide nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden [8] und sollten daher grundsätzlich so schnell wie möglich ausgeschlichen werden. Diese Praxis weicht jedoch oft von der Realität ab. Nach einer „Real-World“-Analyse von Krankenkassendaten aus Deutschland erhielten fast 60% der 1.248 CED-Patienten (je nach Behandlungsgruppe und Vorgeschichte zwischen 50,0% und 57,8% der Patienten mit Morbus Crohn), bei denen eine Biologika-Therapie begonnen wurde, mindestens ein Kortikosteroid während der Erhaltungsphase [125]. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine landesweite Beobachtungsstudie aus Finnland, in der 25% der Patienten mit Morbus Crohn während der Erhaltungstherapie mit Ustekinumab weiterhin Kortikosteroide erhielten [126]. In der VIVID-1 Studie wurden Kortikosteroide nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt. Patienten, die zu Baseline orale Kortikosteroide erhielten, sollten diese über 12 Wochen in stabiler Dosis erhalten und anschließend nach Erreichen eines klinischen Ansprechens ausschleichen.

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 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Grup- penzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen As- pekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Per- sonen			
VIVID-1	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der VIVID-1 Studie um eine randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Doppelblindstudie mit einem Double-Dummy-Design. Die Randomisierungssequenz wurde computer-gestützt erzeugt. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte mit Hilfe eines Interactive Web Response Systems (IWRS). Folglich wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist gewährleistet. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und die Prüfarzte waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Das Double-Dummy-Design gewährleistet, dass die Verblindung trotz Unterschieden hinsichtlich der Anwendung der Prüfpräparate erhalten bleibt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Daher wird das Verzerrungspotential 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 diesen nicht vertragen haben, vorgenommen [1]. Nachfolgend werden die Ergebnisse pro Endpunkt getrennt für Teilpopulation A und B dargestellt.

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mortalität
Todesfälle
Morbidität
• Klinische Remission ○ Klinische Remission - Patient-reported Outcome 2 (PRO2) ○ Kortikosteroidfreie klinische Remission - PRO2 • Symptomatik ○ Darm- und systemische Symptome - Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) ○ Stuhlfrequenz (SF) - Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-SF ○ Imperativer Stuhldrang - Urgency NRS ○ Abdominelle Schmerzen (AP) - CDAI-AP ○ Fatigue - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue-Skala (FACIT-Fatigue) ○ Depression - Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Skala (QIDS-SR16) ○ Extraintestinale Manifestationen (EIM) • Gesundheitszustand ○ European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) ○ Patient Global Rating of Severity-Skala (PGRS) ○ Patient Global Impression of Change-Skala (PGIC) ○ Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease (WPAI-CD) (Aktivitätsbeeinträchtigung) ○ Allgemeinbefinden - CDAI-General Well-Being (CDAI-GWB) • Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen ○ Morbus Crohn-assoziierte Operationen ○ Fisteln
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
• Krankheitsspezifische Lebensqualität anhand des IBDQ - Gesamtscore, Sozialfunktion und Emotionale Funktion • Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) - PCS- und MCS-Scores

Sicherheit
• Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) • UE nach SOC/PT^a
AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MCS: Mental Component Summary; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Questionnaire Crohn's Disease a: Die Ergebnisse zu den UE nach SOC/PT sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. Operationalisierungen sind in dieser Tabelle nicht aufgeführt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen

unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

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 4-37: Operationalisierung von Todesfälle

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Der Endpunkt wird als „Todesfälle“ im Zuge der Unerwünschten Ereignisse (UE) erfasst. Es wird der Anteil der Patienten dargestellt, die während der Studie verstorben sind. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Todesfälle werden im Rahmen der UE im Zeitraum der Behandlungsphase (Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Abschlussvisite in Woche 52) erfasst. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; 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 4-38: 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Teilpopulation A

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Todesfälle					
Woche 52	0/331 (0,0)	1/164 (0,6)	n.b.	n.b.	n.b.
				n.b.	
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Während der Behandlungsphase hat sich ein Todesfall (0,6%) aufgrund einer Sepsis in der Behandlungsgruppe Ustekinumab ereignet, wohingegen keiner der Patienten des Behandlungsarms Mirikizumab verstorben ist.

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

Teilpopulation B

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Todesfälle					
Woche 52	0/300 (0,0)	0/145 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
				n.b.	
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Es sind in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle aufgetreten.

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Klinische Remission

4.3.1.3.1.2.1.1 Klinische Remission – PRO2

Tabelle 4-41: Operationalisierung von klinische Remission – PRO2

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Die Operationalisierung der klinischen Remission gemäß PRO2 umfasst die beiden CDAI-Subskalen Stuhlfrequenz (SF: Anzahl der flüssigen oder sehr weichen Stühle, entsprechend der Bristol-Stuhlformen-Skala Typ 6 oder 7) und abdominelle Schmerzen (AP). Die Patienten bewerteten ihre abdominellen Schmerzen täglich auf einer 4-Punkte-Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer und 3 = schwer). In der VIVID-1 Studie war eine klinische Remission gemäß PRO2 als der Anteil der Patienten mit ungewichteter tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 und ungewichteten tagesdurchschnittlichen AP ≤ 1 zu Woche 52 prädefiniert. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 52 nicht schlechter sein durften als zu Baseline. Eine ausführliche Definition der klinischen Remission ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit klinischer Remission gemäß PRO2 (SF ≤ 3 and AP ≤ 1) zu Woche 52 mit Hilfe der CMH-Methode ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95%-KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit einem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Endpunkts klinische Remission von Baseline bis zur Woche 52 ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G; für die Einzelkomponenten siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.2 und 4.3.1.3.1.2.2.4). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz.	

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 klinische Remission – PRO2 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Klinische Remission nach PRO2, definiert als SF ≤3 und AP ≤1						
NRI	Woche 52	182/331 (55,0)	83/164 (50,6)	1,08 [0,90; 1,29]	1,17 [0,80; 1,71]	3,93 [-5,44; 13,30]
				0,411		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	182/282 (64,5)	83/138 (60,1)	1,08 [0,92; 1,26]	1,23 [0,80; 1,87]	4,69 [-5,13; 14,51]
				0,347		

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn`s Disease; IITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder der Imputation; OR: Odds Ratio; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 55,0% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in klinischer Remission nach PRO2 gegenüber 50,6% der Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,08 [0,90; 1,29], die Odds Ratio [95%-KI] 1,17 [0,80; 1,71] und die Risikodifferenz [95%-KI] 3,93 [-5,44; 13,30]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,411 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinische Remission nach PRO2 zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Klinische Remission nach PRO2, definiert als SF ≤3 und AP ≤1						
NRI	Woche 52	152/300 (50,7)	67/145 (46,2)	1,10 [0,90; 1,36]	1,22 [0,81; 1,82]	4,77 [-5,01; 14,55]
				0,341		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	152/248 (61,3)	67/116 (57,8)	1,06 [0,89; 1,28]	1,17 [0,74; 1,85]	3,62 [-7,00; 14,24]
				0,504		
ACA: Avaible Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn`s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 50,7% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in klinischer Remission gegenüber 46,2% der Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,10 [0,90; 1,36], die Odds Ratio [95%-KI] 1,22 [0,81; 1,82] und die Risikodifferenz [95%-KI] 4,77 [-5,01; 14,55]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,341 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinische Remission nach PRO2 zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.1.2 Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2

Tabelle 4-45: Operationalisierung von kortikosteroidfreier klinischer Remission – PRO2

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Die kortikosteroidfreie klinische Remission wurde mittels des PRO2 erhoben, der die beiden CDAI-Subskalen Stuhlfrequenz (SF: Anzahl der flüssigen oder sehr weichen Stühle, entsprechend der Bristol-Stuhlformen-Skala Typ 6 oder 7) und abdominelle Schmerzen (AP) umfasst. Die Patienten bewerteten ihre abdominellen Schmerzen täglich auf einer 4-Punkte-Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer und 3 = schwer). In der VIVID-1 Studie war eine klinische Remission gemäß PRO2 als der Anteil der Patienten mit ungewichteter tagesdurchschnittlicher SF ≤ 3 und ungewichtetem tagesdurchschnittlichem AP ≤ 1 zu Woche 52 prädefiniert. Gleichzeitig galt, dass beide Werte zu Woche 52 nicht schlechter sein durften als zu Baseline. Zusätzlich durften die Patienten zwischen Woche 40 und Woche 52 nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sein. Eine ausführliche Definition der kortikosteroidfreien klinischen Remission ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit klinischer Remission gemäß PRO2 (SF ≤ 3 and AP ≤ 1) zu Woche 52 und Kortikosteroidfreiheit zwischen Woche 40 und 52 mit Hilfe der CMH-Methode ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95%-KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit einem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio PRO2: Patient-reported Outcome 2; RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz.	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2						
NRI	Woche 52	151/331 (45,6)	71/164 (43,3)	1,04 [0,84; 1,29]	1,08 [0,74; 1,57]	1,90 [-7,52; 11,32]
				0,691		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	151/281 (53,7)	71/137 (51,8)	1,04 [0,86; 1,27]	1,09 [0,72; 1,63]	2,09 [-8,21; 12,39]
				0,688		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 45,6% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in kortikosteroidfreier klinischer Remission nach PRO2 gegenüber

43,3% der Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,04 [0,84; 1,29], die Odds Ratio [95%-KI] 1,08 [0,74; 1,57] und die Risikodifferenz [95%-KI] 1,90 [-7,52; 11,32]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,691 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2 zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Teilpopulation B

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2						
NRI	Woche 52	118/300 (39,3)	51/145 (35,2)	1,12 [0,87; 1,46]	1,21 [0,80; 1,82]	4,40 [-5,19; 13,99]
				0,367		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	118/248 (47,6)	51/116 (44,0)	1,08 [0,85; 1,38]	1,15 [0,74; 1,80]	3,56 [-7,44; 14,56]
				0,521		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease (Morbus Crohn); CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; PRO2: Patient Reported Outcome 2; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 befanden sich 39,3% der Patienten, die mit Mirikizumab behandelt wurden, in kortikosteroidfreier klinischer Remission nach PRO2 gegenüber 35,2% der Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,12 [0,87; 1,46], die Odds Ratio [95%-KI] 1,21 [0,80; 1,82] und die Risikodifferenz [95%-KI] 4,40 [-5,19; 13,99]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,367 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit

Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2 zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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

4.3.1.3.1.2.2 Symptomatik

4.3.1.3.1.2.2.1 Darm- und systemische Symptome - IBDQ

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Darm- und systemischen Symptomen – IBDQ

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Die Darm- und systemischen Symptome werden auf Basis von zwei Subskalen des IBDQ erfasst. Die Patienten bewerteten ihre Darmsymptome (10 Elemente) und systemischen Symptome (5 Elemente) auf einer 7-Punkte-Skala (1 = schlechteste Situation bis 7 = beste Situation). Der Gesamtscore für Darmsymptome liegt zwischen 10 und 70 Punkten, bei systemischen Symptomen zwischen 5 und 35 Punkten. Ein höherer Score weist auf einen besseren Gesundheitszustand hin. Eine ausführliche Definition der Darm- und systemischen Symptome ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) der IBDQ-Subscores Darmsymptome und systemische Symptome um mindestens 9 bzw. 4,5 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit einem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Endpunkts Darm- und systemische Symptome zu Woche 52 gegenüber Baseline ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; 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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Darm- und systemische Symptome – 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Darm- und systemischen Symptomen – IBDQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des IBDQ-Subscores Darmsymptome um mindestens 9 Punkte						
NRI	Woche 52	225/331 (68,0)	108/164 (65,9)	1,02 [0,89; 1,16]	1,06 [0,71; 1,59]	1,27 [-7,51; 10,05]
				0,774		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	225/278 (80,9)	108/142 (76,1)	1,06 [0,95; 1,18]	1,34 [0,82; 2,19]	4,80 [-3,52; 13,12]
				0,244		
Verbesserung des IBDQ-Subscores systemische Symptome um mindestens 4,5 Punkte						
NRI	Woche 52	196/331 (59,2)	98/164 (59,8)	0,98 [0,84; 1,14]	0,94 [0,64; 1,39]	-1,36 [-10,39; 7,67]
				0,769		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	196/278 (70,5)	98/142 (69,0)	1,02 [0,89; 1,16]	1,07 [0,68; 1,68]	1,39 [-7,70; 10,48]
				0,765		

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt).						
Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt.						
Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.						
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.						
Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 68,0% bzw. 65,9% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihrer selbstberichteten Darmsymptome um mindestens 15% (entsprechend 9 Punkte nach IBDQ). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,02 [0,89; 1,16], die Odds Ratio [95%-KI] 1,06 [0,71; 1,59] und die Risikodifferenz [95%-KI] 1,27 [-7,51; 10,05]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,774 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der Darmsymptome nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die selbstberichteten systemischen Symptome verbesserten sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 59,2% bzw. 59,8% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% (entsprechend 4,5 Punkte nach IBDQ). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,98 [0,84; 1,14], die Odds Ratio [95%-KI] 0,94 [0,64; 1,39] und die Risikodifferenz [95%-KI] -1,36 [-10,39; 7,67]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,769 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der systemischen Symptome nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Verbesserung der Darm- und systemischen Symptome nach IBDQ zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des IBDQ-Subscores Darmsymptome um mindestens 9 Punkte						
NRI	Woche 52	197/300 (65,7)	90/145 (62,1)	1,06 [0,91; 1,23]	1,18 [0,78; 1,78]	3,82 [-5,72; 13,35]
				0,431		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	197/242 (81,4)	90/119 (75,6)	1,07 [0,95; 1,21]	1,40 [0,82; 2,41]	5,51 [-3,49; 14,51]
				0,217		
Verbesserung des IBDQ-Subscores systemische Symptome um mindestens 4,5 Punkte						
NRI	Woche 52	165/300 (55,0)	67/145 (46,2)	1,20 [0,98; 1,47]	1,44 [0,97; 2,15]	9,07 [-0,78; 18,91]
				0,073		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	165/242 (68,2)	67/119 (56,3)	1,21 [1,01; 1,45]	1,68 [1,06; 2,66]	11,93 [1,34; 22,52]
				0,025		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 65,7% bzw. 62,1% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihrer selbstberichteten Darmsymptome um mindestens 15% (entsprechend 9 Punkte nach IBDQ). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,06 [0,91; 1,23], die Odds Ratio [95%-KI] 1,18 [0,78; 1,78] und die Risikodifferenz [95%-KI] 3,82 [-5,72; 13,35]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,431 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der

Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der Darmsymptome nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die selbstberichteten systemischen Symptome verbesserten sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 55,0% bzw. 46,2% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% (entsprechend 4,5 Punkte nach IBDQ). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,20 [0,98; 1,47], die Odds Ratio [95%-KI] 1,44 [0,97; 2,15] und die Risikodifferenz [95%-KI] 9,07 [-0,78; 18,91]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,073 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der systemischen Symptome nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse sind der Hauptanalyse gleichgerichtet, sind jedoch bei einem p-Wert von 0,025 statistisch signifikant zugunsten von Mirikizumab.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome - IBDQ zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.2.2 Stuhlfrequenz - CDAI-SF

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Stuhlfrequenz – CDAI-SF

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Die Stuhlfrequenz ist Teil des Endpunkts PRO2 und wird anhand der Subskala CDAI-SF bestimmt. Der CDAI-SF untersucht die tagesdurchschnittliche Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stühle gemäß Bristol-Stuhlförm-Skala Typ 6 oder 7. Eine ausführliche Definition der Stuhlfrequenz ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Abnahme der tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz um mindestens 15% bezogen auf den Ausgangswert zu Woche 52 mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit einem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Endpunkts Stuhlfrequenz von Baseline bis zur Woche 52 ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz.	

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 Stuhlfrequenz – CDAI-SF 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Stuhlfrequenz - CDAI-SF aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95% KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung der Stuhlfrequenz um mindestens 15 %						
NRI	Woche 52	253/331 (76,4)	123/164 (75,0)	1,01 [0,91; 1,12]	1,03 [0,66; 1,59]	0,48 [-7,56; 8,52]
				0,907		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	253/282 (89,7)	123/138 (89,1)	1,01 [0,94; 1,08]	1,09 [0,56; 2,11]	0,78 [-5,50; 7,06]
				0,805		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 hat die selbstberichtete, tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz bei 76,4% bzw. 75,0% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% bezogen auf den Ausgangswert abgenommen. Das relative Risiko [95%-

KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,01 [0,91; 1,12], die Odds Ratio [95%-KI] 1,03 [0,66; 1,59] und die Risikodifferenz [95%-KI] 0,48 [-7,56; 8,52]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,907 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Abnahme der Stuhlfrequenz zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Stuhlfrequenz – CDAI-SF zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Stuhlfrequenz – CDAI-SF aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung der Stuhlfrequenz um mindestens 15%						
NRI	Woche 52	223/300 (74,3)	96/145 (66,2)	1,13 [0,99; 1,29]	1,51 [0,98; 2,32]	8,42 [-0,69; 17,53]
				0,064		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	223/248 (89,9)	96/116 (82,8)	1,09 [0,99; 1,19]	1,95 [1,01; 3,77]	7,30 [-0,35; 14,95]
				0,044		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease (Morbus Crohn); CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 hat die selbstberichtete, tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz bei 74,3% bzw. 66,2% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% bezogen auf den Ausgangswert abgenommen. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt

1,13 [0,99; 1,29], die Odds Ratio [95%-KI] 1,51 [0,98; 2,32] und die Risikodifferenz [95%-KI] 8,42 [-0,69; 17,53]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,064 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Abnahme der Stuhlfrequenz zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse sind gleichgerichtet zur Hauptanalyse, sind jedoch bei einem p-Wert von 0,044 zugunsten von Mirikizumab statistisch signifikant.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Stuhlfrequenz – CDAI-SF zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.2.3 Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS

Tabelle 4-57: Operationalisierung von imperativem Stuhldrang – Urgency NRS

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Die Urgency NRS ist ein einzelnes patientenberichtetes Item, das den Schweregrad der Dringlichkeit (ein plötzliches oder unmittelbares Bedürfnis) nach Stuhlgang innerhalb der letzten 24 Stunden erfasst. Der imperative Stuhldrang wird anhand einer 11-Punkte-NRS bewertet, die von 0 (keine Dringlichkeit) bis 10 (schlimmstmögliche Dringlichkeit) reicht. Zur Berechnung des Urgency NRS-Scores werden die Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt. Eine ausführliche Definition des imperativen Stuhldrangs ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten dargestellt, die zu Woche 52 eine Remission des imperativen Stuhldrangs erreichen, d.h. eines Urgency NRS-Score von ≤ 2 Punkten. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des Urgency NRS-Scores um mindestens 3 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit einem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Endpunkts imperativer Stuhldrang zu Woche 52 gegenüber Baseline ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Nonresponder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; 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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für imperativen Stuhldrang - Urgency NRS 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt imperativer Stuhldrang - Urgency NRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Remission des imperativen Stuhldrangs (≤2 Punkte)						
NRI	Woche 52	132/331 (39,9)	61/164 (37,2)	1,06 [0,83; 1,35]	1,10 [0,75; 1,62]	2,27 [-6,89; 11,44]
				0,629		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	132/282 (46,8)	61/138 (44,2)	1,06 [0,85; 1,33]	1,12 [0,74; 1,68]	2,74 [-7,41; 12,90]
				0,597		
Verbesserung des Urgency NRS-Scores um mindestens 3 Punkte						
NRI	Woche 52	174/331 (52,6)	77/164 (47,0)	1,11 [0,91; 1,34]	1,23 [0,84; 1,79]	4,99 [-4,29; 14,28]
				0,291		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	174/282 (61,7)	77/138 (55,8)	1,10 [0,93; 1,31]	1,27 [0,84; 1,94]	5,67 [-4,24; 15,58]
				0,258		

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 39,9% bzw. 37,2% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine Remission des imperativen Stuhldrangs, d.h. einen Urgency NRS-Score von ≤ 2 Punkten. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,06 [0,83; 1,35], die Odds Ratio [95%-KI] 1,10 [0,75; 1,62] und die Risikodifferenz [95%-KI] 2,27 [-6,89; 11,44]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,629 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine Remission des imperativen Stuhldrangs zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 52,6% bzw. 47,0% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihres selbstberichteten, imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,11 [0,91; 1,34], die Odds Ratio [95%-KI] 1,23 [0,84; 1,79] und die Risikodifferenz [95%-KI] 4,99 [-4,29; 14,28]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,291 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Remission des imperativen Stuhldrangs (≤2 Punkte)						
NRI	Woche 52	119/300 (39,7)	42/145 (29,0)	1,38 [1,03; 1,85]	1,63 [1,06; 2,50]	10,93 [1,70; 20,15]
				0,024		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	119/251 (47,4)	42/116 (36,2)	1,31 [1,00; 1,73]	1,60 [1,01; 2,52]	11,25 [0,59; 21,92]
				0,042		
Verbesserung des Urgency NRS-Scores um mindestens 3 Punkte						
NRI	Woche 52	154/300 (51,3)	68/145 (46,9)	1,11 [0,90; 1,36]	1,23 [0,82; 1,83]	4,97 [-4,83; 14,78]
				0,323		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	154/251 (61,4)	68/116 (58,6)	1,06 [0,89; 1,27]	1,18 [0,74; 1,86]	3,74 [-6,87; 14,35]
				0,490		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 39,7% bzw. 29,0% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine Remission des imperativen Stuhldrangs, d.h. einen Urgency NRS-Score von ≤ 2 Punkten. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,38 [1,03; 1,85], die Odds Ratio [95%-KI] 1,63 [1,06; 2,50] und die Risikodifferenz [95%-KI] 10,93 [1,70; 20,15]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,024 statistisch signifikant. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, eine Remission des imperativen Stuhldrangs zu erreichen, für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 38% höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 51,3% bzw. 46,9% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinische relevante Verbesserung ihres selbstberichteten, imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,11 [0,90; 1,36], die Odds Ratio [95%-KI] 1,23 [0,82; 1,83] und die Risikodifferenz [95%-KI] 4,97 [-4,83; 14,78]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,323 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.2.4 Abdominelle Schmerzen - CDAI-AP

Tabelle 4-61: Operationalisierung von abdominalen Schmerzen - CDAI-AP

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Das Ausmaß der abdominalen Schmerzen wird mittels CDAI-AP auf einer 4-Punkte Skala (0 = keine, 1 = milde, 2 = mittelschwere 3 = schwere Schmerzen) bewertet. Zur Berechnung des tagesdurchschnittlichen AP-Scores werden die Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt. Eine ausführliche Definition der abdominalen Schmerzen ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patienten mit einem CDAI-AP = 0 (Schmerzfreiheit) sowie der Anteil an Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des tagesdurchschnittlichen CDAI-AP-Scores um mindestens 0,45 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit einem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Endpunkts abdominale Schmerzen – CDAI-AP zu Woche 52 gegenüber Baseline ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; 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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für abdominale Schmerzen – CDAI-AP 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt abdominelle Schmerzen - CDAI-AP für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
AP = 0 (Schmerzfreiheit)						
NRI	Woche 52	78/331 (23,6)	32/164 (19,5)	1,19 [0,83; 1,73]	1,25 [0,79; 1,98]	3,82 [-3,86; 11,50]
				0,339		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	78/282 (27,7)	32/138 (23,2)	1,20 [0,84; 1,72]	1,27 [0,79; 2,04]	4,61 [-4,21; 13,44]
				0,314		
Verbesserung der abdominellen Schmerzen um mindestens 0,45 Punkte						
NRI	Woche 52	228/331 (68,9)	119/164 (72,6)	0,94 [0,83; 1,05]	0,79 [0,52; 1,21]	-4,75 [-13,13; 3,63]
				0,273		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	228/282 (80,9)	119/138 (86,2)	0,93 [0,85; 1,02]	0,65 [0,36; 1,15]	-5,83 [-13,11; 1,44]
				0,135		

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 23,6% bzw. 19,5% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms einen AP = 0 (Schmerzfreiheit). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,19 [0,83; 1,73], die Odds Ratio [95%-KI] 1,25 [0,79; 1,98] und die Risikodifferenz [95%-KI] 3,82 [-3,86; 11,50]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,339 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, einen AP = 0 (Schmerzfreiheit) zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Bei 68,9% bzw. 72,6% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms verbesserten sich die selbstberichteten, abdominellen Schmerzen bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 um mindestens 15% (entsprechend 0,45 Punkte nach CDAI). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,94 [0,83; 1,05], die Odds Ratio [95%-KI] 0,79 [0,52; 1,21] und die Risikodifferenz [95%-KI] -4,75 [-13,13; 3,63]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,273 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der abdominellen Schmerzen zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
AP = 0 (Schmerzfreiheit)						
NRI	Woche 52	76/300 (25,3)	23/145 (15,9)	1,60 [1,05; 2,44]	1,81 [1,08; 3,03]	9,55 [1,83; 17,27]
				0,023		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	76/251 (30,3)	23/116 (19,8)	1,52 [1,01; 2,30]	1,75 [1,03; 2,98]	10,35 [1,13; 19,57]
				0,037		
Verbesserung der abdominellen Schmerzen um mindestens 0,45 Punkte						
NRI	Woche 52	214/300 (71,3)	84/145 (57,9)	1,24 [1,06; 1,45]	1,84 [1,21; 2,78]	13,74 [4,22; 23,26]
				0,004		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	214/251 (85,3)	84/116 (72,4)	1,19 [1,05; 1,35]	2,37 [1,37; 4,11]	13,67 [4,52; 22,82]
				0,002		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 25,3% bzw. 15,9% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms einen AP = 0 (Schmerzfreiheit). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,60 [1,05; 2,44], die Odds Ratio [95%KI] 1,81 [1,08; 3,03] und die Risikodifferenz [95%-KI] 9,55 [1,83; 17,27]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,023 statistisch signifikant. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, einen AP = 0 und damit das wichtige Therapieziel Schmerzfreiheit zu erreichen, für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 60% höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen den signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Mirikizumab.

Bei 71,3% bzw. 57,9% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms verbesserten sich die selbstberichteten, abdominellen Schmerzen bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 um mindestens 15% (entsprechend 0,45 Punkte nach CDAI-AP). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,24 [1,06; 1,45], die Odds Ratio [95%-KI] 1,84 [1,21; 2,78] und die Risikodifferenz [95%-KI] 13,74 [4,22; 23,26]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,004 statistisch signifikant. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der abdominellen Schmerzen zu erreichen, für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 24% signifikant höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen den signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Mirikizumab.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.2.5 Fatigue - FACIT-Fatigue

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Fatigue – FACIT-Fatigue

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Die Fatigue wurde in der VIVID-1 Studie anhand der 13 Items der FACIT-Fatigue-Skala, Version 4, bestimmt. Die Patienten berichten für die letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala, ob sie mit den jeweiligen Items übereinstimmen (0 = überhaupt keine Zustimmung bis 4 = sehr große Übereinstimmung). Für die Berechnung des FACIT-Fatigue-Gesamtwerts werden alle negativ formulierten Fragen invertiert, so dass die Antworten für alle Fragen in die gleiche Richtung gehen (0 = schlechtesten bis 4 = besten Zustand). Der Gesamtscore reicht von 0 bis 52, wobei ein höherer Score auf einen besseren Gesundheitszustand hinweist. Eine ausführliche Definition des Endpunkts Fatigue ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) des FACIT-Fatigue-Scores um mindestens 8 bzw. 9 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte durchgeführt (ACA). Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Endpunkts Fatigue – FACIT-Fatigue zu Woche 52 gegenüber Baseline ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; 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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue – FACIT-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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen ebenfalls nicht vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue – FACIT-Fatigue aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um mindestens 8 Punkte						
NRI	Woche 52	139/331 (42,0)	73/164 (44,5)	0,93 [0,75; 1,14]	0,87 [0,59; 1,28]	-3,22 [-12,37; 5,93]
				0,490		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	139/278 (50,0)	73/142 (51,4)	0,97 [0,80; 1,18]	0,94 [0,62; 1,42]	-1,58 [-11,47; 8,31]
				0,755		
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um mindestens 9 Punkte						
NRI	Woche 52	131/331 (39,6)	66/164 (40,2)	0,97 [0,77; 1,21]	0,95 [0,64; 1,40]	-1,27 [-10,37; 7,82]
				0,783		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	131/278 (47,1)	66/142 (46,5)	1,01 [0,82; 1,25]	1,02 [0,68; 1,55]	0,59 [-9,33; 10,51]
				0,908		

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
ACA: Ava ilable Case Analysis; AP: Abdominal Pa in; CD: Crohn’s Disease; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: ran- domisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, a djustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und ent- weder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 42,0% bzw. 44,5% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihrer selbstberichteten Fatigue um mindestens 8 Punkte nach FACIT-Fatigue. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,93 [0,75; 1,14], die Odds Ratio [95%-KI] 0,87 [0,59; 1,28] und die Risikodifferenz [95%-KI] -3,22 [-12,37; 5,93]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,490 nicht statistisch signifikant.

Die selbstberichtete Fatigue verbesserte sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 39,6% bzw. 40,2% der Patienten des Mirikizumab bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 9 Punkte. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,97 [0,77; 1,21], die Odds Ratio [95%-KI] 0,95 [0,64; 1,40] und die Risikodifferenz [95%-KI] -1,27 [-10,37; 7,82]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,783 nicht statistisch signifikant.

Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei beiden Operationalisierungen kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Fatigue – FACIT-Fatigue zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue – FACIT-Fatigue aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des FACIT-Fatigue Scores um mindestens 8 Punkte						
NRI	Woche 52	109/300 (36,3)	44/145 (30,3)	1,22 [0,91; 1,62]	1,35 [0,88; 2,08]	6,55 [-2,58; 15,69]
				0,170		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	109/241 (45,2)	44/117 (37,6)	1,22 [0,93; 1,59]	1,42 [0,89; 2,24]	8,13 [-2,48; 18,75]
				0,140		
Verbesserung des FACIT-Fatigue Scores um mindestens 9 Punkte						
NRI	Woche 52	100/300 (33,3)	37/145 (25,5)	1,33 [0,96; 1,83]	1,50 [0,96; 2,35]	8,29 [-0,53; 17,11]
				0,075		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	100/241 (41,5)	37/117 (31,6)	1,32 [0,98; 1,80]	1,57 [0,98; 2,51]	10,23 [-0,19; 20,64]
				0,060		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 36,3% bzw. 30,3% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine Verbesserung ihrer selbstberichteten Fatigue um mindestens 8 Punkte nach FACIT-Fatigue. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,22 [0,91; 1,62], die Odds Ratio [95%-KI] 1,35 [0,88; 2,08] und die Risikodifferenz [95%-KI] 6,55 [-2,58; 15,69]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,170 nicht statistisch signifikant.

Die selbstberichtete Fatigue verbesserte sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 33,3% bzw. 25,5% der Patienten des Mirikizumab bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 9 Punkte. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,33 [0,96; 1,83], die Odds Ratio [95%-KI] 1,50 [0,96; 2,35] und die Risikodifferenz [95%-KI] 8,29 [-0,53; 17,11]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,075 nicht statistisch signifikant.

Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei beiden Operationalisierungen kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Fatigue – FACIT-Fatigue zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.2.6 Depressionen – QIDS-SR16

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Depressionen – QIDS-SR16

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Der Endpunkt Depressionen wird mittels des QIDS-SR16 erfasst. Der QIDS-SR16 ist ein Fragebogen mit 16 Items, der das Vorhandensein und den Schweregrad depressiver Symptome abfragt. Der Teilnehmer wird gebeten, jedes Item im Hinblick darauf zu bewerten, wie er sich in den letzten 7 Tagen gefühlt hat. Jedes Item wird dabei auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet. Die 16 Items decken 9 Bereiche der Depression (Domänen) ab und werden zu einem Gesamtscore von 0 bis 27 addiert. Ein höherer Score steht für einen stärkeren Schweregrad der Symptome. Eine ausführliche Definition des Endpunkts Depressionen ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des QIDS-SR16-Gesamtscores um mindestens 4,05 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit einem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des QIDS-SR16-Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds-Ratio; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); 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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Depressionen – QIDS-SR16 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Depressionen – QIDS-SR16 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Depressionen - QIDS-SR16 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des QIDS-SR16-Gesamtscores um mindestens 4,05 Punkte						
NRI	Woche 52	70/331 (21,1)	39/164 (23,8)	0,87 [0,62; 1,23]	0,84 [0,53; 1,31]	-3,08 [-10,97; 4,80]
				0,438		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	70/280 (25,0)	39/143 (27,3)	0,91 [0,65; 1,28]	0,88 [0,56; 1,40]	-2,38 [-11,24; 6,48]
				0,597		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 21,1% bzw. 23,8% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihrer selbstberichteten Depressionen um mindestens 15% (entsprechend 4,05 Punkt nach QIDS-SR16). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt

0,87 [0,62; 1,23], die Odds Ratio [95%-KI] 0,84 [0,53; 1,31] und die Risikodifferenz [95%-KI] -3,08 [-10,97; 4,80]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,438 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der Depressionen zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Depressionen – QIDS-SR16 zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Depressionen - QIDS-SR16 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des QIDS-SR16-Gesamtscores um mindestens 4,05 Punkte						
NRI	Woche 52	69/300 (23,0)	24/145 (16,6)	1,41 [0,93; 2,14]	1,54 [0,92; 2,59]	6,75 [-0,89; 14,39]
				0,101		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	69/238 (29,0)	24/116 (20,7)	1,41 [0,94; 2,11]	1,59 [0,93; 2,73]	8,45 [-0,80; 17,70]
				0,089		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn’s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 23,0% bzw. 16,1% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihrer selbstberichteten Depressionen um mindestens 15% (entsprechend 4,05 Punkt nach QIDS-SR16). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,41 [0,93; 2,14], die Odds Ratio [95%-KI] 1,54 [0,92; 2,59] und die Risikodifferenz [95%-KI]

6,75 [-0,89; 14,39]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,101 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der Depressionen zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Depressionen – QIDS-SR16 zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.2.7 Extraintestinale Manifestationen

Tabelle 4-73: Operationalisierung von EIM

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Der Endpunkt EIM wurde in drei Kategorien erhoben: a. Arthralgie, Arthritis, b. Iritis, Uveitis, c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis. EIM wurden im Zuge der körperlichen Untersuchungen im elektronischen Prüfbericht während der geplanten Visiten erfasst. Eine ausführliche Definition des Endpunkts EIM ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patienten mit EIM zu Baseline, deren EIM zu Woche 52 abgeklungen sind (EIM insgesamt und EIM Arthritis/Arthralgie^a), mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit dem p-Wert basierend auf CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population (Patienten mit EIM zu Baseline). Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EIM: Extraintestinale Manifestation; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko a: In den EIM-Kategorien b. Iritis, Uveitis und c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis sind nur bei einzelnen Patienten Ereignisse aufgetreten, sodass auf eine Auswertung dieser Kategorien verzichtet wurde.	

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EIM 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
VIVID-1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da nur Patienten in die Auswertung eingingen, die zu Baseline extraintestinale Manifestationen aufwiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Teilpopulation A

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population, Patienten mit EIM zu Baseline)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Abklingen aller EIM ^b						
NRI	Woche 52	40/72 (55,6)	25/40 (62,5)	0,87 [0,63; 1,19]	0,69 [0,30; 1,59]	-8,51 [-27,58; 10,56]
				0,392		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	40/61 (65,6)	25/35 (71,4)	0,94 [0,71; 1,26]	0,83 [0,33; 2,09]	-3,89 [-23,44; 15,65]
				0,701		
Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie ^c						
NRI	Woche 52	37/68 (54,4)	21/35 (60,0)	0,89 [0,61; 1,28]	0,75 [0,31; 1,79]	-6,90 [-27,61; 13,81]
				0,519		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	37/58 (63,8)	21/30 (70,0)	0,94 [0,67; 1,32]	0,84 [0,32; 2,19]	-3,93 [-25,31; 17,46]
				0,721		

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn’s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz.						
RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt).						
Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt.						
Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.						
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.						
b: Definiert als Abklingen aller EIM bei Patienten mit EIM zu Baseline in den Kategorien: a. Arthralgie, Arthritis, b. Iritis, Uveitis, c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis						
c: In den EIM-Kategorien b. Iritis, Uveitis und c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis sind nur bei einzelnen Patienten Ereignisse aufgetreten, sodass auf eine Auswertung dieser Kategorien verzichtet wurde.						
Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 sind bei 55,6% bzw. 62,5% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms mit EIM zu Baseline alle EIM abgeklungen. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,87 [0,63; 1,19], die Odds Ratio [95%-KI] 0,69 [0,30; 1,59] und die Risikodifferenz [95%-KI] -8,51 [-27,58; 10,56]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,392 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass alle EIM innerhalb von bis zu 52 Wochen abklingen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die EIM Arthritis/Arthralgie sind bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 54,4% der Patienten des Mirikizumab-Arms gegenüber 60,0% der Patienten des Ustekinumab-Arms abgeklungen. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,89 [0,61; 1,28], die Odds Ratio [95%-KI] 0,75 [0,31; 1,79] und die Risikodifferenz [95%-KI] -6,90 [-27,61; 13,81]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,519 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass die EIM Arthritis/Arthralgie innerhalb von bis zu 52 Wochen abklingen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

In den EIM-Kategorien b. Iritis, Uveitis und c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis sind nur bei einzelnen Patienten Ereignisse aufgetreten, sodass auf eine Auswertung dieser Kategorien verzichtet wurde.

Teilpopulation B

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten mit EIM zu Baseline)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Abklingen aller EIM ^b						
NRI	Woche 52	43/73 (58,9)	17/37 (45,9)	1,28 [0,85; 1,93]	1,69 [0,75; 3,79]	12,94 [-6,92; 32,80]
				0,197		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	43/62 (69,4)	17/31 (54,8)	1,25 [0,87; 1,80]	1,78 [0,72; 4,41]	13,71 [-8,02; 35,45]
				0,207		
Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie ^c						
NRI	Woche 52	33/62 (53,2)	16/34 (47,1)	1,16 [0,75; 1,80]	1,35 [0,57; 3,21]	7,54 [-13,87; 28,96]
				0,490		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	33/52 (63,5)	16/30 (53,3)	1,20 [0,81; 1,80]	1,56 [0,60; 4,03]	10,94 [-12,26; 34,13]
				0,358		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Definiert als Abklingen aller EIM bei Patienten mit EIM zu Baseline in den Kategorien: a. Arthralgie, Arthritis, b. Iritis, Uveitis, c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis c: In den EIM-Kategorien b. Iritis, Uveitis und c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis sind nur bei einzelnen Patienten Ereignisse aufgetreten, sodass auf eine Auswertung dieser Kategorien verzichtet wurde. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Bei 58,9% bzw. 45,9% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms mit EIM zu Baseline sind bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 alle EIM abgeheilt. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,28 [0,85; 1,93], das Odds Ratio [95%-KI] 1,69 [0,75; 3,79] und die Risikodifferenz [95%-KI] 12,94 [-6,92; 32,80]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,197 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass alle EIM bis zu 52 Wochen abklingen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die EIM Arthritis/Arthralgie sind bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 53,2% der Patienten des Mirikizumab-Arms gegenüber 47,1% der Patienten des Ustekinumab-Arms abgeklungen. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,16 [0,75; 1,80], das Odds Ratio [95%-KI] 1,35 [0,57; 3,21] und die Risikodifferenz [95%-KI] 7,54 [-13,87; 28,96]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,490 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass die EIM Arthralgie/Arthritis innerhalb von 52 Wochen abklingen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

In den EIM-Kategorien b. Iritis, Uveitis und c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis sind nur bei einzelnen Patienten Ereignisse aufgetreten, sodass auf eine Auswertung dieser Kategorien verzichtet wurde.

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.13.1.2.3 Gesundheitszustand

4.3.13.1.2.3.1 Gesundheitszustand - EQ-5D VAS

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Gesundheitszustandes - EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Die Patienten bewerten ihren allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Eine ausführliche Definition des Endpunkts Gesundheitszustand - EQ-5D VAS ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) des EQ-5D VAS-Scores um mindestens 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des EQ-5D VAS-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala.	

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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand – 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand – 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.

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand – EQ-5D VAS aus RCT VI-VID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores um mindestens 15 Punkte						
NRI	Woche 52	171/331 (51,7)	89/164 (54,3)	0,94 [0,79; 1,12]	0,88 [0,60; 1,28]	-3,20 [-12,44; 6,03]
				0,499		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	171/278 (61,5)	89/142 (62,7)	0,98 [0,84; 1,15]	0,95 [0,62; 1,46]	-1,13 [-10,74; 8,47]
				0,819		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz; VAS: Visuelle Analogskala. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 51,7% bzw. 54,3% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihres

selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte anhand der EQ-5D VAS. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,94 [0,79; 1,12], die Odds Ratio [95%-KI] 0,88 [0,60; 1,28] und die Risikodifferenz [95%-KI] -3,20 [-12,44; 6,03]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,499 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass sich der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS klinisch relevant verbessert.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand – EQ-5D VAS zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand – EQ-5D VAS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores um mindestens 15 Punkte						
NRI	Woche 52	157/300 (52,3)	64/145 (44,1)	1,20 [0,97; 1,48]	1,42 [0,95; 2,13]	8,66 [-1,13; 18,45]
				0,086		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	157/242 (64,9)	64/119 (53,8)	1,21 [1,00; 1,46]	1,63 [1,03; 2,56]	11,36 [0,71; 22,01]
				0,036		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz; VAS: Visuelle Analogskala. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 52,3% bzw. 44,1% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihres

selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte anhand der EQ-5D VAS. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,20 [0,97; 1,48], die Odds Ratio [95%-KI] 1,42 [0,95; 2,13] und die Risikodifferenz [95%-KI] 8,66 [-1,13; 18,45]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,086 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass sich der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS klinisch relevant verbessert.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse sind der Hauptanalyse gleichgerichtet, jedoch bei einem p-Wert von 0,036 statistisch signifikant zugunsten von Mirikizumab.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand – EQ-5D VAS zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.3.2 Gesundheitszustand - PGRS

Tabelle 4-81: Operationalisierung des Gesundheitszustandes - PGRS

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Die Patienten bewerten den Schweregrad ihrer Krankheitssymptome anhand des PGRS auf einer 6-Punkte-Skala, welche von 1 (keine Symptome) bis 6 (sehr schwere Symptome) reicht. Für die Berechnung des PGRS-Scores werden die Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt. Eine ausführliche Definition des Endpunkts Gesundheitszustand - PGRS ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des PGRS-Scores um mindestens 1 Punkt zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des PGRS-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline ausgewertet. Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds-Ratio; PGRS: Patient Global Rating of Severity-Skala; 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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand - PGRS 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des PGRS-Scores um mindestens 1 Punkt						
NRI	Woche 52	228/331 (68,9)	100/164 (61,0)	1,11 [0,97; 1,28]	1,37 [0,92; 2,03]	7,01 [-1,95; 15,97]
				0,118		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	228/282 (80,9)	100/138 (72,5)	1,11 [0,99; 1,25]	1,57 [0,97; 2,54]	7,89 [-0,82; 16,60]
				0,065		

ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; PGRS: Patient Global Rating of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz.

RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt).

Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt.

Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Datenschnitt: 4. Oktober 2023

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 68,9% bzw. 61,0% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihres selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens einen Punkt anhand des PGRS. Das relative

Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,11 [0,97; 1,28], die Odds Ratio [95%-KI] 1,37 [0,92; 2,03] und die Risikodifferenz [95%-KI] 7,01 [-1,95; 15,97]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,118 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass sich der Gesundheitszustand anhand des PGRS klinisch relevant verbessert.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des PGRS-Scores um mindestens 1 Punkt						
NRI	Woche 52	203/300 (67,7)	88/145 (60,7)	1,12 [0,96; 1,31]	1,38 [0,91; 2,08]	7,37 [-2,21; 16,94]
				0,125		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	203/250 (81,2)	88/116 (75,9)	1,08 [0,96; 1,22]	1,45 [0,85; 2,48]	6,12 [-3,00; 15,24]
				0,170		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; PGRS: Patient Global Rating of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 67,7% bzw. 60,7% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihres selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens einen Punkt anhand des PGRS. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt

1,12 [0,96; 1,31], die Odds Ratio [95%-KI] 1,38 [0,91; 2,08] und die Risikodifferenz [95%-KI] 7,37 [-2,21; 16,94]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,125 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass sich der Gesundheitszustand anhand des PGRS klinisch relevant verbessert.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.3.3 Gesundheitszustand - PGIC

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Gesundheitszustandes - PGIC

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Die Patienten bewerteten die Veränderung ihres Gesundheitszustands im Vergleich zu Baseline anhand des PGIC auf einer 7-Punkte-Likert-Skala (1 = sehr viel besser, über 4 = keine Veränderung, bis 7 = sehr viel schlechter). Eine ausführliche Definition des Endpunkts Gesundheitszustand - PGIC ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separater Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einem PGIC-Score von 1 bis 3 (dies entspricht jeglicher Art der Verbesserung) zu Woche 52 mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. der 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Endpunkts Gesundheitszustand anhand des PGIC von Baseline bis zur Woche 52 ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds-Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change-Skala; 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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand - PGIC 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Hinsichtlich der sonstigen endpunktübergreifenden Verzerrungen ergeben sich Unsicherheiten, da ein Recall-Bias bei einem Bewertungszeitraum von bis zu einem Jahr nicht ausgeschlossen werden kann.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Jegliche Verbesserung: Erreichen eines Wertes von 1 oder 2 oder 3 des PGIC-Scores						
NRI	Woche 52	262/331 (79,2)	137/164 (83,5)	0,94 [0,86; 1,02]	0,69 [0,42; 1,14]	-5,46 [-12,53; 1,62]
				0,149		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	262/279 (93,9)	137/141 (97,2)	0,97 [0,93; 1,01]	0,46 [0,15; 1,38]	-3,18 [-7,10; 0,74]
				0,157		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 gaben 79,2% bzw. 83,5% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms an, dass sich ihr Gesundheitszustand nach PGIC verbessert hat. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,94 [0,86; 1,02], die Odds Ratio [95%-KI] 0,69 [0,42; 1,14] und die Risikodifferenz [95%-KI] -5,46 [-12,53; 1,62]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei

einem p-Wert von 0,149 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass sich der Gesundheitszustand anhand des PGIC klinisch relevant verbessert.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95% KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Jegliche Verbesserung: Erreichen eines Wertes von 1 oder 2 oder 3 des PGIC-Scores						
NRI	Woche 52	232/300 (77,3)	104/145 (71,7)	1,08 [0,96; 1,22]	1,35 [0,86; 2,12]	5,71 [-3,05; 14,47]
				0,190		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	232/243 (95,5)	104/119 (87,4)	1,09 [1,01; 1,18]	2,97 [1,34; 6,59]	8,18 [1,57; 14,79]
				0,005		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder der Imputation; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2,5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 gaben 77,3% bzw. 71,7% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms an, dass sich ihr Gesundheitszustand nach PGIC verbessert hat. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,08 [0,96; 1,22], die Odds Ratio [95%-KI] 1,35 [0,86; 2,12] und die Risikodifferenz [95%-KI] 5,71 [-3,05; 14,47]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,190 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied

hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass sich der Gesundheitszustand anhand des PGIC klinisch relevant verbessert.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse ACA sind der Hauptanalyse gleichgerichtet, jedoch bei einem p-Wert von 0,005 statistisch signifikant zugunsten von Mirikizumab.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.3.4 Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Gesundheitszustandes - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Der WPAI-CD ist ein patientenberichtetes Instrument, das die Auswirkungen von Morbus Crohn auf die Arbeitsproduktivität und regelmäßige Aktivitäten misst. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird nur der patientenrelevante Teil des WPAI-CD dargestellt, der mittels Frage 6 erfasst wird und Beeinträchtigungen der Alltagsaktivität ohne Bezug auf den Beruf abbildet. Beeinträchtigungen werden dabei auf einer Skala von 0 (Morbus Crohn hatte keine Auswirkung auf meine täglichen Aktivitäten) bis 10 (Morbus Crohn hat mich völlig an meinen täglichen Aktivitäten gehindert) durch Patienten selbst für die vergangenen 7 Tage erfasst. Für die Frage 6 (Aktivitätsbeeinträchtigung) wird ein Score berechnet, der die prozentuale Beeinträchtigung durch die Erkrankung angibt. Ein höherer Score spiegelt eine stärkere Beeinträchtigung wider [11, 81]. Eine ausführliche Definition des Endpunkts Gesundheitszustand - WPAI-CD ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten, die zu Baseline berufstätig waren und deren Beeinträchtigungen der Aktivität im Alltag (Frage 6) durch die Erkrankung zu Woche 52 um mindestens 15% der Skalenspannweite abgenommen haben, mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. der 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population (Patienten, die zu Baseline berufstätig waren). Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung (%) des WPAI-CD-Scores für Aktivitätsbeeinträchtigungen (Frage 6) zu Woche 52 gegenüber Baseline ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease	

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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand - WPAI-CD 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
VIVID-1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da nur Patienten, die zu Baseline berufstätig waren, bei der Analyse berücksichtigt wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population, Patienten, die zu Baseline berufstätig waren)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Abnahme der Beeinträchtigungen der Aktivität im Alltag um mindestens 15%						
NRI	Woche 52	123/202 (60,9)	51/91 (56,0)	1,04 [0,85; 1,28]	1,11 [0,66; 1,88]	2,46 [-9,54; 14,46]
				0,690		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	123/174 (70,7)	51/80 (63,8)	1,09 [0,91; 1,31]	1,33 [0,74; 2,39]	5,89 [-6,26; 18,03]
				0,340		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire						
RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt).						
Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt.						
Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.						
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.						
Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 gaben 60,9% bzw. 56,0% der berufstätigen Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms an, dass ihre Beeinträchtigungen der Aktivität im Alltag nach WPAI-CD um mindestens 15% abgenommen haben. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,04 [0,85; 1,28], die Odds Ratio [95%-KI] 1,11 [0,66; 1,88] und die Risikodifferenz [95%-KI] 2,46 [-9,54; 14,46]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,690 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den berufstätigen Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass sich die Aktivitätsbeeinträchtigungen anhand des WPAI-CD klinisch relevant verbessern.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten, die zu Baseline berufstätig waren)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Abnahme der Beeinträchtigungen der Aktivität im Alltag um mindestens 15%						
NRI	Woche 52	99/173 (57,2)	43/80 (53,8)	1,09 [0,86; 1,38]	1,22 [0,70; 2,10]	4,66 [-8,34; 17,67]
				0,483		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	99/142 (69,7)	43/67 (64,2)	1,09 [0,90; 1,34]	1,34 [0,71; 2,55]	6,10 [-7,27; 19,48]
				0,369		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire						
RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt).						
Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt.						
Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.						
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.						
Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 gaben 57,2% bzw. 53,8% der berufstätigen Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms an, dass ihre Beeinträchtigungen der Aktivität im Alltag nach WPAI-CD um mindestens 15% abgenommen haben. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,09 [0,86; 1,38], die Odds Ratio [95%-KI] 1,22 [0,70; 2,10] und die Risikodifferenz [95%-KI] 4,66 [-8,34; 17,67]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,483 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den berufstätigen Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, dass sich die Aktivitätsbeeinträchtigungen anhand des WPAI-CD klinisch relevant verbessern.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.3.5 Allgemeinbefinden - CDAI-GWB

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Allgemeinbefindens - CDAI-GWB

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Das Allgemeinbefinden wird täglich mittels CDAI-GWB auf einer 5-Punkte-Skala (0 = gut, 1 = etwas unter Durchschnitt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = furchtbar) bewertet. Zur Berechnung des CDAI-WP werden die Werte für einen Zeitraum von 7 Tagen gemittelt. Eine ausführliche Definition des Endpunkts Allgemeinbefinden - CDAI-GWB ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des CDAI-GWB-Scores um mindestens 0,6 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. der 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Endpunkts Allgemeinbefinden anhand des CDAI-GWB ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; GWB: General Well-Being; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; 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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeinbefinden – CDAI-GWB 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB aus RCT VID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des Allgemeinbefindens um mindestens 0,6 Punkte ^b						
NRI	Woche 52	230/331 (69,5)	106/164 (64,6)	1,06 [0,93; 1,21]	1,20 [0,80; 1,79]	3,95 [-4,90; 12,79]
				0,372		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	230/282 (81,6)	106/138 (76,8)	1,06 [0,95; 1,18]	1,30 [0,79; 2,14]	4,29 [-4,06; 12,63]
				0,297		
ACA: Ava ilable Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn’s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Durchschnitt der Werte zu Woche 52, berechnet falls ≥4 Werte vorliegen. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 gaben 69,5% bzw. 64,6% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms an, dass sich ihr Allgemeinbefinden um mindestens 15%

(entsprechend 0,6 Punkte nach CDAI-GWB) verbessert hat. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,06 [0,93; 1,21], die Odds Ratio [95%-KI] 1,20 [0,80; 1,79] und die Risikodifferenz [95%-KI] 3,95 [-4,90; 12,79]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,372 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des Allgemeinzustands nach CDAI-GWB zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Allgemeinzustand – CDAI-GWB zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95% KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des Allgemeinbefindens um mindestens 0,6 Punkte ^b						
NRI	Woche 52	205/300 (68,3)	84/145 (57,9)	1,19 [1,01; 1,39]	1,59 [1,06; 2,40]	10,83 [1,21; 20,44]
				0,025		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	205/251 (81,7)	84/116 (72,4)	1,14 [1,00; 1,29]	1,80 [1,06; 3,04]	10,09 [0,70; 19,49]
				0,025		
ACA: Ava ilable Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn’s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Kon- fidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonrespon- der Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und ent- weder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. b: Durchschnitt der Werte zu Woche 52, berechnet falls ≥4 Werte vorliegen. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 gaben 68,3% bzw. 57,9% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms an, dass sich ihr Allgemeinbefinden um mindestens 15% (entsprechend 0,6 Punkte nach CDAI-GWB) verbessert hat. Das relative Risiko [95%-KI] für

den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,19 [1,01; 1,39], die Odds Ratio [95%-KI] 1,59 [1,06; 2,40] und die Risikodifferenz [95%-KI] 10,83 [1,21; 20,44]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,025 statistisch signifikant. Somit ist die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des Allgemeinzustands nach CDAI-GWB zu erreichen, für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 19% höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt Allgemeinzustand – CDAI-GWB zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.13.1.2.4 Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen

4.3.13.1.2.4.1 Morbus Crohn-assoziierte Operationen

Tabelle 4-97: Operationalisierung der Morbus Crohn-assoziierten Operationen

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Morbus Crohn-assoziierte Operationen wurden im elektronischen Prüfbericht erfasst. Eine ausführliche Definition des Endpunkts Morbus Crohn-assoziierte Operationen ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patienten mit Morbus Crohn-assoziierten Operationen zu Woche 52 dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz mit den zugehörigen 95%-KI nach der Wald-Methode dargestellt. Der p-Wert wurde aus dem exakten Test nach Fisher ermittelt. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; 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 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbus Crohn-assoziierte Operationen 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen P für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Teilpopulation A

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	Woche 52	6/331 (1,8)	0/164 (0,0)	6,46 [0,37; >100]	6,57 [0,37; >100]	1,81 [0,38; 3,25]
				0,185		
CD: Crohn’s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.						
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. Korrektur der Stetigkeit im Falle von keinem oder 100% Ereignissen in einem Behandlungsarm.						
a: Exakter Test nach Fisher.						
Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 sind 1,8% der Patienten des Mirikizumab-Arms und keiner der Patienten des Ustekinumab-Arms in Zusammenhang mit Morbus Crohn operiert worden. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 6,46 [0,37; >100], die Odds Ratio [95%-KI] 6,57 [0,37; >100] und die Risikodifferenz [95%-KI] 1,81 [0,38; 3,25]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,185 nicht statistisch signifikant.

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

Teilpopulation B

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Morbus Crohn-as- soziierte Operatio- nen	Woche 52	2/300 (0,7)	1/145 (0,7)	0,97 [0,09; 10,57]	0,97 [0,09; 10,75]	-0,02 [-1,65; 1,61]
				1,000		
CD: Crohn’s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risiko- differenz; RR: relatives Risiko.						
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.						
a: Exakter Test nach Fisher.						
Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 sind jeweils 0,7% der Patienten des Mirikizumab- und Ustekinumab-Arms in Zusammenhang mit Morbus Crohn operiert worden. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,97 [0,09; 10,57], die Odds Ratio [95%-KI] 0,97 [0,09; 10,75] und die Risikodifferenz [95%-KI] -0,02 [-1,65; 1,61]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 1,000 nicht statistisch signifikant.

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.2.4.2 Fisteln

Tabelle 4-101: Operationalisierung der Fisteln

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Unter dem Endpunkt Fisteln werden drainierende Hautfisteln ausgewertet. Sie wurden zu den geplanten Visiten erfasst und im elektronischen Prüfbericht dokumentiert. Eine ausführliche Definition des Endpunkts Fisteln ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil an Patienten mit Verschluss aller drainierenden Hautfisteln zu Woche 52 bei Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline mit Hilfe der CMH-Methode dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population (Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline). Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; 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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fisteln 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
VIVID-1	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da nur Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline bei der Analyse berücksichtigt wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Teilpopulation A

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Fisteln aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population, Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verschluss aller drainierenden Hautfisteln						
NRI	Woche 52	5/17 (29,4)	4/13 (30,8)	1,04 [0,31; 3,44]	1,05 [0,20; 5,45]	1,13 [-33,65; 35,91]
				0,950		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	5/14 (35,7)	4/12 (33,3)	1,13 [0,35; 3,62]	1,18 [0,23; 6,00]	3,95 [-34,46; 42,36]
				0,841		
ACA: Ava ilable Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn’s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder der Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz.						
RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt).						
Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt.						
Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.						
a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test.						
Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich bei 29,4% bzw. 30,8% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Verschluss aller drainierenden Hautfisteln. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,04 [0,31; 3,44], die Odds Ratio [95%-KI] 1,05 [0,20; 5,45] und die Risikodifferenz [95%-KI] 1,13 [-33,65; 35,91]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,950 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, einen Verschluss aller drainierenden Hautfisteln zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Teilpopulation B

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Fisteln aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verschluss aller drainierenden Hautfisteln						
NRI	Woche 52	6/25 (24,0)	3/14 (21,4)	1,28 [0,39; 4,26]	1,42 [0,27; 7,45]	5,84 [-21,02; 32,69]
				0,693		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	6/20 (30,0)	3/10 (30,0)	1,25 [0,38; 4,13]	1,41 [0,24; 8,33]	7,14 [-28,49; 42,78]
				0,719		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich bei 24,0% bzw. 21,4% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Verschluss aller drainierenden Hautfisteln. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,28 [0,39; 4,26], die Odds Ratio [95%-KI] 1,42 [0,27; 7,45] und die Risikodifferenz [95%-KI] 5,84 [-21,02; 32,69]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,693 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, einen Verschluss aller drainierenden Hautfisteln zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

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

Durch die in Abschnitt 4.2.3 beschriebene Informationsbeschaffung wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.1 Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ

Tabelle 4-105: Operationalisierung von krankheitsspezifischer Lebensqualität - IBDQ

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Der IBDQ umfasst 32 Fragen, welche in vier Kategorien (Domänen) zusammengefasst sind. Jede Frage wird auf einer Skala von 1 (schlechteste Situation) bis 7 (beste Situation) bewertet und somit werden Summen der Unterkategorien von 5 bis 35 (Sozialfunktion) sowie 12 bis 84 (emotionale Funktion) Punkten erreicht. Die Gesamtpunktzahl reicht von 32 bis 224 Punkten, wobei ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht. Eine ausführliche Definition des Endpunkts krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores und der Subscores Sozialfunktion und emotionale Funktion um jeweils $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode ausgewertet. Für die Subskalen Darmsymptome und systemische Symptome wird auf den Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.1 verwiesen. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. der 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato Methode mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des IBDQ-Gesamtscores und der Subscores Sozialfunktion und emotionale Funktion von Baseline bis zu Woche 52 ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; 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 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsspezifische Lebensqualität - 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores um mindestens 28,8 Punkte						
NRI	Woche 52	207/331 (62,5)	98/164 (59,8)	1,03 [0,89; 1,20]	1,09 [0,74; 1,61]	2,03 [-7,04; 11,10]
				0,659		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	207/278 (74,5)	98/142 (69,0)	1,08 [0,95; 1,23]	1,32 [0,84; 2,07]	5,40 [-3,64; 14,44]
				0,234		
Verbesserung des IBDQ-Subscores Emotionale Funktion um mindestens 10,8 Punkte						
NRI	Woche 52	184/331 (55,6)	89/164 (54,3)	1,01 [0,85; 1,20]	1,03 [0,70; 1,50]	0,67 [-8,67; 10,02]
				0,888		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	184/278 (66,2)	89/142 (62,7)	1,06 [0,91; 1,23]	1,17 [0,76; 1,78]	3,48 [-6,20; 13,17]
				0,479		

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des IBDQ-Subscores Sozialfunktion um mindestens 4,5 Punkte						
NRI	Woche 52	203/331 (61,3)	104/164 (63,4)	0,96 [0,83; 1,10]	0,88 [0,60; 1,31]	-2,85 [-11,83; 6,13]
				0,536		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	203/278 (73,0)	104/142 (73,2)	1,00 [0,88; 1,13]	0,99 [0,62; 1,57]	-0,21 [-9,05; 8,63]
				0,963		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 verbesserte sich die krankheitsspezifische Lebensqualität, gemessen anhand des IBDQ-Gesamtscores, bei 62,5% bzw. 59,8% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% (entsprechend 28,8 Punkte). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,03 [0,89; 1,20], die Odds Ratio [95%-KI] 1,09 [0,74; 1,61] und die Risikodifferenz [95%-KI] 2,03 [-7,04; 11,10]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,659 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die emotionale Funktion verbesserte sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 55,6% bzw. 54,3% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% (entsprechend 10,8 Punkte). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,01 [0,85; 1,20], die Odds Ratio [95%-KI] 1,03 [0,70; 1,50] und die Risikodifferenz [95%-KI] 0,67 [-8,67; 10,02]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,888 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A kein Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Funktion nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 hat sich die soziale Funktion, gemessen anhand des IBDQ, bei 61,3% bzw. 63,4% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% (entsprechend 4,5 Punkte) verbessert. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,96 [0,83; 1,10], die Odds Ratio [95%-KI] 0,88 [0,60; 1,31] und die Risikodifferenz [95%-KI] -2,85 [-11,83; 6,13]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,536 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktion nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den IBDQ-Gesamtscore und die Subskalen Sozialfunktion und emotionale Funktion zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores um mindestens 28,8 Punkte						
NRI	Woche 52	167/300 (55,7)	75/145 (51,7)	1,08 [0,90; 1,31]	1,19 [0,80; 1,78]	4,31 [-5,49; 14,11]
				0,390		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	167/242 (69,0)	75/119 (63,0)	1,09 [0,93; 1,28]	1,32 [0,82; 2,11]	5,82 [-4,37; 16,02]
				0,260		
Verbesserung des IBDQ-Subscores Emotionale Funktion um mindestens 10,8 Punkte						
NRI	Woche 52	142/300 (47,3)	66/145 (45,5)	1,05 [0,85; 1,30]	1,09 [0,73; 1,63]	2,16 [-7,69; 12,00]
				0,669		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	142/242 (58,7)	66/119 (55,5)	1,06 [0,88; 1,29]	1,15 [0,74; 1,80]	3,40 [-7,41; 14,20]
				0,538		

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des IBDQ-Subscores Sozialfunktion um mindestens 4,5 Punkte						
NRI	Woche 52	161/300 (53,7)	76/145 (52,4)	1,03 [0,86; 1,24]	1,07 [0,72; 1,59]	1,58 [-8,27; 11,43]
				0,754		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	161/242 (66,5)	76/119 (63,9)	1,04 [0,89; 1,22]	1,13 [0,70; 1,80]	2,59 [-7,73; 12,91]
				0,623		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF: Stuhlfrequenz. RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 verbesserte sich die krankheitsspezifische Lebensqualität, gemessen anhand des IBDQ-Gesamtscores, bei 55,7% bzw. 51,7% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% (entsprechend 28,8 Punkte). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,08 [0,90; 1,31], die Odds Ratio [95%-KI] 1,19 [0,80; 1,78] und die Risikodifferenz [95%-KI] 4,31 [-5,49; 14,11]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,390 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die emotionale Funktion verbesserte sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 47,3% bzw. 45,5% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% (entsprechend 10,8 Punkte). Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,05 [0,85; 1,30], die Odds Ratio [95%-KI] 1,09 [0,73; 1,63] und die Risikodifferenz [95%-KI] 2,16 [-7,69; 12,00]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,669 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B kein Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Funktion nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 hat sich die soziale Funktion, gemessen anhand des IBDQ, bei 53,7% bzw. 52,4% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 15% (entsprechend 4,5 Punkte) verbessert. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,03 [0,86; 1,24], die Odds Ratio [95%-KI] 1,07 [0,72; 1,59] und die Risikodifferenz [95%-KI] 1,58 [-8,27; 11,43]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,754 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktion nach IBDQ zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den IBDQ-Gesamtscore und die Subskalen Sozialfunktion und emotionale Funktion zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Tabelle 4-109: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität – SF-36

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	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 Definition des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36 ist Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Für die Erhebungszeitpunkte siehe separaten Anhang 4-G. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wird der Anteil der Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) des SF-36 MCS-Scores um mindestens 9,6 Punkte bzw. einer Zunahme (Verbesserung) des SF-36 PCS-Scores um mindestens 9,4 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline mit Hilfe der CMH-Methode ausgewertet. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD inkl. 95% KI nach der Mantel-Haenszel-Sato-Methode mit dem p-Wert basierend auf dem CMH-Test berechnet. Die zugrundeliegende Population ist die ITT-Population. Fehlende Werte werden mittels NRI ersetzt. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne Imputation für fehlende Werte (ACA) durchgeführt. Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des SF-36 MCS und SF-36 PCS von Baseline bis zur Woche 52 ausgewertet (siehe separaten Anhang 4-G). Für Details der statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu den Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.
ACA: Available Case Analysis; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds-Ratio; PCS: Physical Component Summary; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey	

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

Teilpopulation A

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des SF-36 PCS-Scores um mindestens 9,4 Punkte						
NRI	Woche 52	152/331 (45,9)	71/164 (43,3)	1,05 [0,85; 1,29]	1,09 [0,74; 1,60]	2,12 [-7,15; 11,38]
				0,656		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	152/278 (54,7)	71/142 (50,0)	1,09 [0,90; 1,33]	1,21 [0,80; 1,82]	4,61 [-5,40; 14,61]
				0,368		
Verbesserung des SF-36 MCS-Scores um mindestens 9,6 Punkte						
NRI	Woche 52	96/331 (29,0)	51/164 (31,1)	0,92 [0,70; 1,22]	0,89 [0,59; 1,34]	-2,42 [-11,07; 6,22]
				0,581		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	96/278 (34,5)	51/142 (35,9)	0,96 [0,73; 1,27]	0,94 [0,62; 1,44]	-1,30 [-10,93; 8,33]
				0,791		

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
		p-Wert ^a				
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SF: Stuhlfrequenz RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 45,9% bzw. 43,3% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihrer physischen Verfassung um mindestens 9,4 Punkte, gemessen anhand der PCS-Skala des SF-36-Fragebogens. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,05 [0,85; 1,29], die Odds Ratio [95%-KI] 1,09 [0,74; 1,60] und die Risikodifferenz [95%-KI] 2,12 [-7,15; 11,38]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,656 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Verfassung, gemessen anhand der SF-36-Subskala PCS, zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die mentale Verfassung verbesserte sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 29,0% bzw. 31,1% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 9,6 Punkte, gemessen anhand der MCS-Skala des SF-36-Fragebogens. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 0,92 [0,70; 1,22], die Odds Ratio [95%-KI] 0,89 [0,59; 1,34] und die Risikodifferenz [95%-KI] -2,42 [-11,07; 6,22]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,581 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der mentalen Verfassung, gemessen anhand der SF-36-Subskala MCS, zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

Teilpopulation B

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Imputation	Zeitpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
		Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
		p-Wert ^a				
Verbesserung des SF-36 PCS-Scores um mindestens 9,4 Punkte						
NRI	Woche 52	129/300 (43,0)	60/145 (41,4)	1,05 [0,83; 1,33]	1,09 [0,73; 1,64]	2,13 [-7,55; 11,80]
				0,669		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	129/242 (53,3)	60/119 (50,4)	1,06 [0,86; 1,31]	1,14 [0,73; 1,78]	3,14 [-7,62; 13,91]
				0,570		
Verbesserung des SF-36 MCS-Scores um mindestens 9,6 Punkte						
NRI	Woche 52	76/300 (25,3)	36/145 (24,8)	1,02 [0,72; 1,45]	1,03 [0,65; 1,63]	0,55 [-8,06; 9,16]
				0,901		
Sensitivitätsanalyse, ACA	Woche 52	76/242 (31,4)	36/119 (30,3)	1,04 [0,75; 1,45]	1,06 [0,66; 1,70]	1,16 [-9,02; 11,35]
				0,823		
ACA: Available Case Analysis; AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Nonresponder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SF: Stuhlfrequenz RR, OR, RD sind gemeinsame Schätzer, adjustiert für SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥12), und entweder Baseline SF ≥7 und/oder Baseline AP ≥2.5 (ja oder nein/unbekannt). Die Konfidenzintervalle sind mit der Mantel-Haenszel-Sato Methode bestimmt. Die Anzahl imputierter Werte ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen. a: Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 erreichten 43,0% bzw. 41,4% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms eine klinisch relevante Verbesserung ihrer physischen Verfassung um mindestens 9,4 Punkte, gemessen anhand der PCS-Skala des SF-36-Fragebogens. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber

Ustekinumab beträgt 1,05 [0,83; 1,33], die Odds Ratio [95%-KI] 1,09 [0,73; 1,64] und die Risikodifferenz [95%-KI] 2,13 [-7,55; 11,80]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,669 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Verfassung, gemessen anhand der SF-36-Subskala PCS, zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die mentale Verfassung verbesserte sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 bei 25,3% bzw. 24,8% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms um mindestens 9,6 Punkte, gemessen anhand der MCS-Skala des SF-36-Fragebogens. Das relative Risiko [95%-KI] für den Vergleich von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab beträgt 1,02 [0,72; 1,45], die Odds Ratio [95%-KI] 1,03 [0,65; 1,63] und die Risikodifferenz [95%-KI] 0,55 [-8,06; 9,16]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,901 nicht statistisch signifikant. Somit zeigt sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung der mentalen Verfassung gemessen anhand der SF-36-Subskala MCS, zu erreichen.

Die Ergebnisse der ACA-Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 zeigen konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse und bestätigen diese somit (siehe separaten Anhang 4-G).

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
VIVID-1	Zur Evaluierung der Sicherheit wurden UE nach MedDRA (Version 26.0) kodiert und nach SOC, PT und Schweregrad zusammengefasst. In die Analyse wurden UE eingeschlossen, die nach Behandlungsstart während der Behandlungsphase (Woche 0 bis 52) auftraten, und UE, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, aber noch vor Erhalt des Prüfpräparates auftraten, mussten zudem gemeldet werden, wenn ein begründeter Verdacht auf einen Kausalzusammenhang mit den Studienverfahren bestand. Folgende Auswertungen werden für die Beurteilung der Sicherheit dargestellt: • UE Gesamtraten^a ○ Jeglicher Schweregrad ○ Nicht schwer ○ Schwer ○ Schwerwiegend (SUE) ○ UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten • UESI ○ Hepatische Ereignisse ○ Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen ○ Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie ○ Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle ○ Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse ○ Malignität ○ Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten Eine Darstellung aller UE differenziert nach SOC und PT gemäß Dossievorlage ist dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen [48]. Für die Beurteilung der Sicherheit wird der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE zum Zeitpunkt Woche 52 mit Hilfe eines unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatzes und 95%-KI nach Wald dargestellt. Als Effektschätzer werden das RR, das OR und die RD mit einem p-Wert basierend auf dem exakten Test nach Fisher berechnet. Die Ergebnisse zur Sicherheit basieren auf der Safety-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene oder richtige Studienmedikation tatsächlich erhalten hat oder anderweitig protokollkonform behandelt wurde.
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary of Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Aufgrund der schwierigen Abgrenzung zwischen UE und erkrankungsbezogenen Ereignissen bei der Indikation Morbus Crohn wurde auf eine Analyse der Gesamtraten ohne Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse verzichtet.	

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 4-114: 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
VIVID-1	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des festgelegten 8-Wochen-Dosierungsschemas von Ustekinumab ergeben sich Unsicherheiten hinsichtlich des Endpunkts Sicherheit.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

4.3.13.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE) Gesamtraten

Teilpopulation A

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (Safety-Population)

Endpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
	p-Wert ^a				
UE Gesamtraten bis Woche 52					
Jeglicher Schweregrad	245/331 (74,0)	118/164 (72,0)	1,03 [0,92; 1,15]	1,11 [0,73; 1,69]	2,07 [-6,28; 10,41]
			0,666		
Nicht schwer	221/331 (66,8)	107/164 (65,2)	1,02 [0,89; 1,17]	1,07 [0,72; 1,59]	1,52 [-7,36; 10,40]
			0,762		
Schwer	24/331 (7,3)	11/164 (6,7)	1,08 [0,54; 2,15]	1,09 [0,52; 2,28]	0,54 [-4,20; 5,28]
			1,000		
Schwerwiegend ^b	22/331 (6,6)	14/164 (8,5)	0,78 [0,41; 1,48]	0,76 [0,38; 1,53]	-1,89 [-6,94; 3,16]
			0,465		
UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten	20/331 (6,0)	4/164 (2,4)	2,48 [0,86; 7,13]	2,57 [0,86; 7,65]	3,60 [0,12; 7,09]
			0,117		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event					
Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
b: Einschließlich Nicht-TEAEs.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 74,0% bzw. 72,0% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein UE jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 1,03 [0,92; 1,15]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant (p=0,666).

Davon hatten 66,8% (Mirikizumab) bzw. 65,2% (Ustekinumab) der Patienten ein nicht schweres UE erlitten (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,02 [0,89; 1,17], p=0,762). Bei 7,3% bzw. 6,7% der

Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms waren die UE schwer (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,54; 2,15]; p=1,000) und bei 6,6% bzw. 8,5% der Patienten traten schwerwiegende UE auf (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,78 [0,41; 1,48]; p=0,465). Ein Anteil von 6,0% bzw. 2,4% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms brachen die Studienbehandlung aufgrund von UE ab (RR [95%-KI]; p-Wert: 2,48 [0,86; 7,13]; p=0,117).

Somit zeigen sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UE Gesamtraten (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten).

Teilpopulation B

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (Safety-Population)

Endpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
	p-Wert ^a				
UE Gesamtraten bis Woche 52					
Jeglicher Schweregrad	250/299 (83,6)	121/145 (83,4)	1,00 [0,92; 1,09]	1,01 [0,59; 1,73]	0,16 [-7,20; 7,53]
			1,000		
Nicht schwer	216/299 (72,2)	108/145 (74,5)	0,97 [0,86; 1,09]	0,89 [0,57; 1,40]	-2,24 [-10,97; 6,48]
			0,650		
Schwer	34/299 (11,4)	13/145 (9,0)	1,27 [0,69; 2,33]	1,30 [0,67; 2,55]	2,41 [-3,47; 8,29]
			0,512		
Schwerwiegend ^b	43/299 (14,4)	19/145 (13,1)	1,10 [0,66; 1,81]	1,11 [0,62; 1,99]	1,28 [-5,50; 8,06]
			0,772		
UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten	12/299 (4,0)	4/145 (2,8)	1,45 [0,48; 4,43]	1,47 [0,47; 4,65]	1,25 [-2,22; 4,73]
			0,597		

Endpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
p-Wert ^a					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. b: Einschließlich Nicht-TEAEs. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 83,6% bzw. 83,4% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein UE jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 1,00 [0,92; 1,09]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant (p=1,000).

Davon hatten 72,2% (Mirikizumab) bzw. 74,5% (Ustekinumab) der Patienten ein nicht schweres UE erlitten (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,97 [0,86; 1,09]; p=0,650). Bei 11,4% bzw. 9,0% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms waren die UE schwer (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,27 [0,69; 2,33]; p=0,512) und bei 14,4% bzw. 13,1% der Patienten traten schwerwiegende UE auf (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,10 [0,66; 1,81]; p=0,772). Ein Anteil von 4,0% bzw. 2,8% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms brachen die Studienbehandlung aufgrund von UE ab (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,45 [0,48; 4,43]; p=0,597).

Somit zeigen sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UE Gesamtraten (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten).

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)**Teilpopulation A**

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (Safety-Population)

Endpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert ^a
UESI Hepatische Ereignisse^b bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	23/331 (6,9)	5/164 (3,0)	2,28 [0,88; 5,89]	2,37 [0,89; 6,36]	3,90 [0,10; 7,70]	0,098
Nicht schwer	23/331 (6,9)	5/164 (3,0)	2,28 [0,88; 5,89]	2,37 [0,89; 6,36]	3,90 [0,10; 7,70]	0,098
Schwer	0/331 (0,0)	0/164 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	0/331 (0,0)	0/164 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen^c bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	131/331 (39,6)	51/164 (31,1)	1,27 [0,98; 1,66]	1,45 [0,98; 2,16]	8,48 [-0,35; 17,31]	0,075
Nicht schwer	124/331 (37,5)	50/164 (30,5)	1,23 [0,94; 1,61]	1,37 [0,92; 2,04]	6,97 [-1,79; 15,74]	0,134
Schwer	7/331 (2,1)	1/164 (0,6)	3,47 [0,43; 27,95]	3,52 [0,43; 28,87]	1,51 [-0,45; 3,46]	0,280
Schwerwiegend	5/331 (1,5)	4/164 (2,4)	0,62 [0,17; 2,28]	0,61 [0,16; 2,32]	-0,93 [-3,63; 1,77]	0,487
UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie^d bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	35/331 (10,6)	10/164 (6,1)	1,73 [0,88; 3,41]	1,82 [0,88; 3,78]	4,48 [-0,46; 9,41]	0,134
Nicht schwer	33/331 (10,0)	10/164 (6,1)	1,64 [0,83; 3,23]	1,71 [0,82; 3,55]	3,87 [-1,01; 8,75]	0,176
Schwer	2/331 (0,6)	0/164 (0,0)	2,48 [0,12; 51,46]	2,50 [0,12; 52,29]	0,60 [-0,23; 1,44]	1,000
Schwerwiegend	0/331 (0,0)	0/164 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle^e bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	29/331 (8,8)	10/164 (6,1)	1,44 [0,72; 2,88]	1,48 [0,70; 3,11]	2,66 [-2,10; 7,43]	0,376
Nicht schwer	27/331 (8,2)	10/164 (6,1)	1,34 [0,66; 2,70]	1,37 [0,65; 2,90]	2,06 [-2,64; 6,76]	0,472

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

Endpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert ^a
Schwer	2/331 (0,6)	0/164 (0,0)	2,48 [0,12; 51,46]	2,50 [0,12; 52,29]	0,60 [-0,23; 1,44]	1,000
Schwerwiegend	0/331 (0,0)	0/164 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse^f bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	2/331 (0,6)	2/164 (1,2)	0,50 [0,07; 3,49]	0,49 [0,07; 3,53]	-0,62 [-2,49; 1,26]	0,603
Nicht schwer	1/331 (0,3)	1/164 (0,6)	0,50 [0,03; 7,87]	0,49 [0,03; 7,95]	-0,31 [-1,64; 1,02]	0,553
Schwer	1/331 (0,3)	1/164 (0,6)	0,50 [0,03; 7,87]	0,49 [0,03; 7,95]	-0,31 [-1,64; 1,02]	0,553
Schwerwiegend	1/331 (0,3)	2/164 (1,2)	0,25 [0,02; 2,71]	0,25 [0,02; 2,73]	-0,92 [-2,70; 0,86]	0,256
UESI Malignität^g bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	1/331 (0,3)	0/164 (0,0)	1,49 [0,06; 36,40]	1,49 [0,06; 36,85]	0,30 [-0,29; 0,89]	1,000
Nicht-schwer	1/331 (0,3)	0/164 (0,0)	1,49 [0,06; 36,40]	1,49 [0,06; 36,85]	0,30 [-0,29; 0,89]	1,000
Schwer	0/331 (0,0)	0/164 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	0/331 (0,0)	0/164 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UESI Depressionen oder suizidale/s Gedanken/Verhalten^h bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	2/331 (0,6)	1/164 (0,6)	0,99 [0,09; 10,85]	0,99 [0,09; 11,01]	-0,01 [-1,46; 1,45]	1,000
Nicht schwer	2/331 (0,6)	1/164 (0,6)	0,99 [0,09; 10,85]	0,99 [0,09; 11,01]	-0,01 [-1,46; 1,45]	1,000
Schwer	0/331 (0,0)	0/164 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	0/331 (0,0)	0/164 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert ^a
HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. Korrektur der Stetigkeit im Falle von keinem oder 100% Ereignissen in einem Behandlungsarm a: Exakter Test nach Fisher. b: Hepatische Ereignisse wurden anhand von Standardized MedDRA Queries (SMQ; enge und breite Suche, wenn nicht anders angegeben) identifiziert: Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome; Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs; Hepatitis, nicht infektiös; Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen; Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (enge Suche). c: Infektionen wurden anhand der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen identifiziert. Die MedDRA-Terme zur Identifizierung opportunistischer Infektionen basieren auf Winthrop et al. (2015) [127]. d: Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie wurden anhand der folgenden SMQ (enge Suche oder Algorithmus) identifiziert: Anaphylaktische Reaktion; Angioödem; Hypersensibilität. e: Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle wurden anhand von MedDRA High Level Terms (HLT) identifiziert: Reaktionen an der Injektionsstelle unter Ausschluss bestimmter PTs (z.B. PTs bezogen auf Gelenke); Reaktionen an der Infusionsstelle. f: Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen Bewertungsausschuss adjudiziert und alle bestätigten Ereignisse in die Analyse einbezogen. Dabei wurden folgende Ereignis-Kategorien berücksichtigt: Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere vaskuläre Ereignisse. g: Malignität wurde anhand der SMQ Maligne Tumore identifiziert. h: Depressionen oder suizidale/s Gedanken/Verhalten wurden anhand der folgenden SMQ identifiziert (enge Suche): Depressionen (außer Suizid und selbstverletzendes Verhalten); Suizid/selbstverletzendes Verhalten. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

UESI Hepatische Ereignisse

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 6,9% bzw. 3,0% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein hepatisches Ereignis jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 2,28 [0,88; 5,89]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant ($p=0,098$). Alle UE waren nicht schwer (RR [95%-KI]; p -Wert: 2,28 [0,88; 5,89]; $p=0,098$). Ein schwerwiegendes UE der UESI-Kategorie Hepatische Ereignisse ist bei keinem Patienten aufgetreten.

UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 39,6% bzw. 31,1% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Ereignis der UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 1,27 [0,98; 1,66]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant ($p=0,075$).

Davon hatten 37,5% (Mirikizumab) bzw. 30,5% (Ustekinumab) der Patienten ein nicht schweres UE (RR [95%-KI; p -Wert: 1,23 [0,94; 1,61]; $p=0,134$) und 2,1% bzw. 0,6% ein schweres UE (RR [95%-KI; p -Wert: 3,47 [0,43; 27,95]; $p=0,280$). Schwerwiegende UE der UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen sind bei 1,5% bzw. 2,4% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms aufgetreten (RR [95%-KI]; p -Wert: 0,62 [0,17; 2,28]; $p=0,487$).

UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 10,6% bzw. 6,1% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Ereignis der UESI-Kategorie Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 1,73 [0,88; 3,41]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant ($p=0,134$).

Davon hatten 10,0% (Mirikizumab) bzw. 6,1% (Ustekinumab) der Patienten ein nicht schweres UE (RR [95%-KI; p -Wert: 1,64 [0,83; 3,23]; $p=0,176$) und 0,6% bzw. 0% ein schweres UE (RR [95%-KI; p -Wert: 2,48 [0,12; 51,46]; $p=1,000$). Ein schwerwiegendes UE der UESI-Kategorie Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie ist bei keinem Patienten aufgetreten.

UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 8,8% bzw. 6,1% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Ereignis der UESI-Kategorie Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 1,44 [0,72; 2,88]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant ($p=0,376$).

Davon hatten 8,2% (Mirikizumab) bzw. 6,1% (Ustekinumab) der Patienten ein nicht schweres UE (RR [95%-KI; p-Wert: 1,34 [0,66; 2,70]; p=0,472) und 0,6% bzw. 0% ein schweres UE (RR [95%-KI; p-Wert: 2,48 [0,12; 51,46]; p=1,000). Ein schwerwiegendes UE der UESI-Kategorie Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle ist bei keinem Patienten aufgetreten.

UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 0,6% bzw. 1,2% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Ereignis der UESI-Kategorie Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,50 [0,07; 3,49]; p=0,603).

Davon hatten jeweils 0,3% (Mirikizumab) bzw. 0,6% (Ustekinumab) der Patienten ein nicht schweres UE (RR [95%-KI; p-Wert: 0,50 [0,03; 7,87]; p=0,553) sowie ein schweres UE (RR [95%-KI; p-Wert: 0,50 [0,03; 7,87]; p=0,553). Schwerwiegende UE der UESI-Kategorie Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse sind bei 0,3% bzw. 1,2% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms aufgetreten (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,25 [0,02; 2,71]; p=0,256).

UESI Malignität

Bei einem Patienten des Mirikizumab-Arms (0,3%) und keinem Patienten des Ustekinumab-Arms (0%) ist bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 ein malignes Ereignis aufgetreten (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,49 [0,06; 36,40]; p=1,000). Das aufgetretene Ereignis war weder schwer noch schwerwiegend.

UESI Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 jeweils 0,6% der Patienten beider Behandlungsarme ein Ereignis der UESI-Kategorie Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 0,99 [0,09; 10,85]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant (p=1,000). Alle UE waren nicht schwer (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,99 [0,09; 10,85]; p=1,000). Ein schwerwiegendes UE der UESI-Kategorie Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten ist bei keinem Patienten aufgetreten.

Somit zeigen sich bei den Patienten der Teilpopulation A unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UESI (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE):

- Hepatische Ereignisse
- Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen
- Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie
- Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle

- Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse
- Malignität
- Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten

Teilpopulation B

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (Safety-Population)

Endpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert ^a
UESI Hepatische Ereignisse^b bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	20/299 (6,7)	7/145 (4,8)	1,39 [0,60; 3,20]	1,41 [0,58; 3,42]	1,86 [-2,63; 6,35]	0,529
Nicht schwer	19/299 (6,4)	6/145 (4,1)	1,54 [0,63; 3,76]	1,57 [0,61; 4,02]	2,22 [-2,04; 6,48]	0,389
Schwer	1/299 (0,3)	1/145 (0,7)	0,48 [0,03; 7,70]	0,48 [0,03; 7,78]	-0,36 [-1,85; 1,14]	0,547
Schwerwiegend	0/299 (0,0)	0/145 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen^c bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	130/299 (43,5)	79/145 (54,5)	0,80 [0,66; 0,97]	0,64 [0,43; 0,96]	-11,00 [-20,87; -1,14]	0,033
Nicht schwer	121/299 (40,5)	74/145 (51,0)	0,79 [0,64; 0,98]	0,65 [0,44; 0,97]	-10,57 [-20,42; -0,71]	0,041
Schwer	9/299 (3,0)	5/145 (3,4)	0,87 [0,30; 2,56]	0,87 [0,29; 2,64]	-0,44 [-3,98; 3,11]	0,779
Schwerwiegend	9/299 (3,0)	5/145 (3,4)	0,87 [0,30; 2,56]	0,87 [0,29; 2,64]	-0,44 [-3,98; 3,11]	0,779
UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie^d bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	38/299 (12,7)	15/145 (10,3)	1,23 [0,70; 2,16]	1,26 [0,67; 2,38]	2,36 [-3,87; 8,60]	0,534
Nicht schwer	38/299 (12,7)	14/145 (9,7)	1,32 [0,74; 2,35]	1,36 [0,71; 2,60]	3,05 [-3,06; 9,17]	0,432
Schwer	0/299 (0,0)	1/145 (0,7)	0,16 [0,01; 3,96]	0,16 [0,01; 3,97]	-0,69 [-2,04; 0,66]	0,327
Schwerwiegend	0/299 (0,0)	1/145 (0,7)	0,16 [0,01; 3,96]	0,16 [0,01; 3,97]	-0,69 [-2,04; 0,66]	0,327
UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle^e bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	42/299 (14,0)	11/145 (7,6)	1,85 [0,98; 3,49]	1,99 [0,99; 3,99]	6,46 [0,62; 12,30]	0,060
Nicht schwer	42/299 (14,0)	11/145 (7,6)	1,85 [0,98; 3,49]	1,99 [0,99; 3,99]	6,46 [0,62; 12,30]	0,060
Schwer	0/299 (0,0)	0/145 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert ^a
Schwerwiegend	0/299 (0,0)	0/145 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse^f bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	1/299 (0,3)	0/145 (0,0)	1,46 [0,06; 35,62]	1,46 [0,06; 36,12]	0,33 [-0,32; 0,99]	1,000
Nicht schwer	0/299 (0,0)	0/145 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	1/299 (0,3)	0/145 (0,0)	1,46 [0,06; 35,62]	1,46 [0,06; 36,12]	0,33 [-0,32; 0,99]	1,000
Schwerwiegend	1/299 (0,3)	0/145 (0,0)	1,46 [0,06; 35,62]	1,46 [0,06; 36,12]	0,33 [-0,32; 0,99]	1,000
UESI Malignität^g bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	1/299 (0,3)	0/145 (0,0)	1,46 [0,06; 35,62]	1,46 [0,06; 36,12]	0,33 [-0,32; 0,99]	1,000
Nicht schwer	0/299 (0,0)	0/145 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	1/299 (0,3)	0/145 (0,0)	1,46 [0,06; 35,62]	1,46 [0,06; 36,12]	0,33 [-0,32; 0,99]	1,000
Schwerwiegend	1/299 (0,3)	0/145 (0,0)	1,46 [0,06; 35,62]	1,46 [0,06; 36,12]	0,33 [-0,32; 0,99]	1,000
UESI Depressionen oder suizidale/s Gedanken/Verhalten^h bis Woche 52						
Jeglicher Schweregrad	4/299 (1,3)	1/145 (0,7)	1,94 [0,22; 17,20]	1,95 [0,22; 17,63]	0,65 [-1,23; 2,52]	1,000
Nicht schwer	3/299 (1,0)	1/145 (0,7)	1,45 [0,15; 13,86]	1,46 [0,15; 14,15]	0,31 [-1,44; 2,07]	1,000
Schwer	1/299 (0,3)	0/145 (0,0)	1,46 [0,06; 35,62]	1,46 [0,06; 36,12]	0,33 [-0,32; 0,99]	1,000
Schwerwiegend	0/299 (0,0)	0/145 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab			
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]	p-Wert ^a
HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. Korrektur der Stetigkeit im Falle von keinem oder 100% Ereignissen in einem Behandlungsarm a: Exakter Test nach Fisher. b: Hepatische Ereignisse wurden anhand von Standardized MedDRA Queries (SMQ; enge und breite Suche, wenn nicht anders angegeben) identifiziert: Leberbedingte Untersuchungen, klinische Zeichen und Symptome; Cholestase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs; Hepatitis, nicht infektiös; Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschaden bedingte Erkrankungen; Leberbedingte Koagulations- und Blutungsstörungen (enge Suche). c: Infektionen wurden anhand der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen identifiziert. Die MedDRA-Terme zur Identifizierung opportunistischer Infektionen basieren auf Winthrop et al. (2015) [127]. d: Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie wurden anhand der folgenden SMQ (enge Suche oder Algorithmus) identifiziert: Anaphylaktische Reaktion; Angioödem; Hypersensibilität. e: Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle wurden anhand von MedDRA High Level Terms (HLT) identifiziert: Reaktionen an der Injektionsstelle unter Ausschluss bestimmter PTs (z.B. PTs bezogen auf Gelenke); Reaktionen an der Infusionsstelle. f: Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse wurden von einem unabhängigen, externen Bewertungsausschuss adjudiziert und alle bestätigten Ereignisse in die Analyse einbezogen. Dabei wurden folgende Ereignis-Kategorien berücksichtigt: Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere vaskuläre Ereignisse. g: Malignität wurde anhand der SMQ Maligne Tumore identifiziert. h: Depressionen oder suizidale/s Gedanken/Verhalten wurden anhand der folgenden SMQ identifiziert (enge Suche): Depressionen (außer Suizid und selbstverletzendes Verhalten); Suizid/selbstverletzendes Verhalten. Datenschnitt: 4. Oktober 2023						

UESI Hepatische Ereignisse

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 6,7% bzw. 4,8% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein hepatisches Ereignis jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 1,39 [0,60; 3,20]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant ($p=0,529$).

Bis auf jeweils einen Patienten im Mirikizumab-Arm (0,3%) und Ustekinumab-Arm (0,7%), bei denen ein schweres UE aufgetreten ist, waren alle UE nicht schwer (RR [95%-KI]; p -Wert: 1,54 [0,63; 3,76]; $p=0,389$). Ein schwerwiegendes UE der UESI-Kategorie Hepatische Ereignisse ist bei keinem Patienten aufgetreten.

UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 43,5% bzw. 54,5% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Ereignis der UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist signifikant zugunsten von Mirikizumab ($p=0,033$).

40,5% (Mirikizumab) bzw. 51,0% (Ustekinumab) der Patienten hatten ein nicht schweres UE (RR [95%-KI]; p -Wert: 0,79 [0,64; 0,98]; $p=0,041$) und 3,0% bzw. 3,4% hatten ein schweres UE erlitten (RR [95%-KI]; p -Wert: 0,87 [0,30; 2,56]; $p=0,779$). Schwerwiegende UE der UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen sind bei 3,0% bzw. 3,4% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms aufgetreten (RR [95%-KI]; p -Wert: 0,87 [0,30; 2,56]; $p=0,779$).

UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 12,7% bzw. 10,3% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Ereignis der UESI-Kategorie Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 1,23 [0,70; 2,16]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant ($p=0,534$).

Bis auf einen Patienten des Ustekinumab-Arms (0,7%), bei dem ein schweres UE aufgetreten ist, waren die UE bei allen anderen Patienten nicht schwer (RR [95%-KI]; p -Wert: 1,32 [0,74; 2,35]; $p=0,432$). Ein schwerwiegendes UE der UESI-Kategorie Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie ist bei keinem Patienten des Mirikizumab-Arms (0%) und einem Patienten des Ustekinumab-Arms (0,7%) aufgetreten (RR [95%-KI]; p -Wert: 0,16 [0,01; 3,96]; $p=0,327$).

UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 14,0% bzw. 7,6% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Ereignis der UESI-Kategorie Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 1,85 [0,98; 3,49]).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant ($p=0,060$).

Die UE waren bei allen Patienten nicht schwer (RR [95%-KI; p-Wert: 1,85 [0,98; 3,49]; $p=0,060$). Ein schwerwiegendes UE der UESI-Kategorie Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle ist bei keinem Patienten aufgetreten.

UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse

Bei einem Patienten des Mirikizumab-Arms (0,3%) und keinem Patienten des Ustekinumab-Arms (0%) ist ein Ereignis der UESI-Kategorie Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse aufgetreten (RR [95%-KI; p-Wert: 1,46 [0,06; 35,62], $p=1,000$). Das Ereignis wurde als schweres und schwerwiegendes UE klassifiziert.

UESI Malignität

Bei einem Patienten des Mirikizumab-Arms (0,3%) und keinem Patienten des Ustekinumab-Arms (0%) ist ein malignes Ereignis aufgetreten (RR [95%-KI; p-Wert: 1,46 [0,06; 35,62], $p=1,000$). Das Ereignis wurde als schweres und schwerwiegendes UE klassifiziert.

UESI Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten

Insgesamt hatten zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 1,3% bzw. 0,7% der Patienten des Mirikizumab- bzw. Ustekinumab-Arms ein Ereignis der UESI-Kategorie Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten jeglichen Schweregrads erlitten (RR [95%-KI]: 1,94 [0,22; 17,20]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Mirikizumab und Ustekinumab ist nicht signifikant ($p=1,000$).

Bis auf einen Patienten des Mirikizumab-Arms (0,3%), bei dem ein schweres UE aufgetreten ist, waren die UE bei den anderen Patienten nicht schwer (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,45 [0,15; 13,86]; $p=1,000$). Ein schwerwiegendes UE der UESI-Kategorie Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten ist bei keinem Patienten aufgetreten.

Somit zeigen sich bei den Patienten der Teilpopulation B unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UESI (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE):

- Hepatische Ereignisse
- Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie
- Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle
- Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse
- Malignität
- Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten

Ereignisse der UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen (UE jeglichen Schweregrads und nicht schwere UE) sind signifikant weniger häufig im Mirikizumab- als im Ustekinumab-Arm aufgetreten.

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 wurde für das in diesem Modul dargestellte Anwendungsgebiet eine relevante RCT (VIVID-1) identifiziert (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.

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 0.³⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die RCT VIVID-1 Studie

Tabelle 4-119: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu demografischen Charakteristika

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Ethnie	Abstammung/ Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
Mortalität											
Todesfälle	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität											
Klinische Remission											
Klinische Remission – PRO2	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik											
Darm- und systemische Symptome – IBDQ	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Stuhlfrequenz – CDAI-SF	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Ethnie	Abstammung/ Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedsstaat
Abdominale Schmerzen – CDAI-AP	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Fatigue – FACIT-Fatigue	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Depressionen – QIDS-SR16	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Extra intestinale Manifestationen	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand											
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand – PGRS	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand – PGIC	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Ethnie	Abstam- mung/ Ethnische Zugehörig- keit	Geo- grafische Region Gruppe 1 ^b	Geo- grafische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucher- status	OECD- Mitglied- staat
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen											
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Fisteln	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit											
Gesamtraten UE	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC/PT	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
AP: Abdominal Pain; BMI: Body Mass Index; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; NRS: Numerical Rating Scale; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.											

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Ethnie	Abstammung/ Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucher- status	OECD- Mitglied- staat
a: Alter Gruppe 1: <65 Jahre / ≥65 Jahre; Alter Gruppe 2: <40 Jahre / ≥40 Jahre b: Geografische Region Gruppe 1: Nordamerika / Europa / andere; Geografische Region Gruppe 2: Asien / Nordamerika / Zentralamerika oder Südamerika / Europa und restliche Welt Subgruppenanalysen waren nur für die Gesamtpopulation vorgesehen und wurden daher post-hoc durchgeführt. Umfasste eine der resultierenden Subgruppen weniger als 10 Patienten, wurde auf einen Interaktionstest verzichtet (n.d).											

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

Tabelle 4-120: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu vorherigen Therapien

Endpunkt	Vorherige Biologika-Therapie ^a	Vorheriges Biologika-Versagen ^b	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika ^c	Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonist ^c	Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor ^c	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Mortalität							
Todesfälle	○	n.a.	○	○	○	○	○
Morbidität							
Klinische Remission							
Klinische Remission – PRO2	○	n.a.	○	○	○	○	○
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	○	n.a.	○	○	○	○	○
Symptomatik							
Darm- und systemische Symptome – IBDQ	○	n.a.	○	○	○	○	○
Stuhlfrequenz – CDAI-SF	○	n.a.	○	○	○	○	○
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS	○	n.a.	○	○	○	○	○
Abdominale Schmerzen – CDAI-AP	○	n.a.	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Vorherige Biologika-Therapie ^a	Vorheriges Biologika-Versagen ^b	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika ^c	Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonist ^c	Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor ^c	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Fatigue – FACIT-Fatigue	○	n.a.	○	○	○	○	○
Depressionen – QIDS-SR16	○	n.a.	○	○	○	○	○
Extraintestinale Manifestationen	○	n.a.	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand							
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	○	n.a.	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand – PGRS	○	n.a.	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand – PGIC	○	n.a.	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)	○	n.a.	○	○	○	○	○
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB	○	n.a.	○	○	○	○	○
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen							
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	○	n.a.	○	○	○	○	○
Fisteln	○	n.a.	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Vorherige Biologika-Therapie ^a	Vorheriges Biologika-Versagen ^b	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika ^c	Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonist ^c	Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor ^c	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ	○	n.a.	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36	○	n.a.	○	○	○	○	○
Sicherheit							
Gesamtraten UE	○	n.a.	○	○	○	○	○
UESI	○	n.a.	○	○	○	○	○
UE nach SOC/PT	○	n.a.	○	○	○	○	○
AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; n.a.: nicht anwendbar; NRS: Numerical Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: Dieses Merkmal wurde bei Teilpopulation B nicht untersucht, da dieses Merkmal bereits durch die Definition der Teilpopulation B erfüllt ist. b: Dieses Merkmal wurde nicht untersucht, da eine Untersuchung durch die Aufteilung in zwei Teilpopulationen hinfällig wird. c: Diese Merkmale wurden bei Teilpopulation A nicht untersucht, da die Definition der Teilpopulation A diese Merkmale ausschließt. Subgruppenanalysen waren nur für die Gesamtpopulation vorgesehen und wurden daher post-hoc durchgeführt.							

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

Tabelle 4-121: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu krankheitsspezifischen Charakteristika

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
Mortalität									
Todesfälle	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität									
Klinische Remission									
Klinische Remission – PRO2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomatik									
Darm- und systemische Symptome – IBDQ	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Stuhlfrequenz – CDAI-SF	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abdominale Schmerzen – CDAI-AP	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominale Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
Fatigue – FACIT-Fatigue	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Depressionen – QIDS-SR16	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Extraintestinale Manifestationen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand									
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand – PGRS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand – PGIC	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen									
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Fisteln	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominale Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit									
Gesamtraten UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; n.a.: nicht anwendbar; NRS: Numerical Rating Scale; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); SES: Simple Endoscopic Score; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1: <300 / ≥300 Punkte; CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2: <150 / ≥150 bis 220 / ≥220 bis ≤450 / >450 Punkte Subgruppenanalysen waren nur für die Gesamtpopulation vorgesehen und wurden daher post-hoc durchgeführt.									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-122 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.

4.3.1.3.2.2 Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die VIVID-1 Studie**4.3.1.3.2.2.1 Teilpopulation A**

Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu demografischen Charakteristika je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT- und Safety-Population)

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
Mortalität										
Todesfälle	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität										
Klinische Remission										
Klinische Remission – PRO2	0,884	0,955	0,464	0,097	0,124	0,203	0,024	0,417	0,797	0,826
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	0,567	0,531	0,898	0,557	0,511	0,646	0,292	0,489	0,426	0,846
Symptomatik										
Darmsymptome - IBDQ	0,918	0,152	0,068	0,664	0,751	0,893	0,076	0,844	0,578	0,841
Systemische Symptome - IBDQ	0,168	0,686	0,734	0,757	0,529	0,736	0,133	0,856	0,709	0,328
Stuhlfrequenz – CDAI-SF (Verbesserung $\geq 15\%$)	0,897	0,334	0,821	0,231	0,442	0,614	0,972	0,129	0,336	0,895
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Remission ≤ 2 Punkte)	0,581	0,649	0,494	0,389	0,577	0,795	0,033	0,278	0,200	0,605

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Verbesserung ≥ 3 Punkte)	0,854	0,906	0,507	0,847	0,681	0,844	0,926	0,606	0,098	0,044
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (AP = 0)	0,349	0,820	0,176	0,578	0,747	0,779	0,368	0,460	0,929	0,435
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (Verbesserung $\geq 0,45$ Punkte)	0,451	0,717	0,472	0,303	0,464	0,395	0,797	0,388	0,249	0,653
Fatigue - FACIT-Fatigue- (Verbesserung ≥ 8 Punkte)	0,170	0,241	0,769	0,321	0,656	0,873	0,550	0,602	0,994	0,816
Fatigue - FACIT-Fatigue- (Verbesserung ≥ 9 Punkte)	0,169	0,345	0,775	0,404	0,749	0,901	0,594	0,720	0,740	0,358
Depressionen – QIDS-SR16	0,884	0,476	0,081	0,155	0,504	0,609	0,636	0,521	0,389	0,578
Alle Extraintestinale Manifestationen ^c	n.b.	0,443	0,184	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,033	0,979	0,877
Extraintestinale Manifestationen Arthritis/Arthralgie ^c	n.b.	0,344	0,208	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,063	0,711	0,633
Gesundheitszustand										
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	0,574	0,265	0,462	0,705	0,521	0,284	0,699	0,533	0,946	0,775
Gesundheitszustand – PGRS	0,383	0,580	0,878	0,245	0,326	0,382	0,490	0,194	0,278	0,240
Gesundheitszustand - PGIC	0,785	0,167	0,621	0,026	0,803	0,571	0,836	0,211	0,549	0,932

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) ^d	n.b.	0,859	0,528	0,871	0,549	0,730	0,633	0,284	0,089	0,850
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB (Verbesserung $\geq 0,6$ Punkte)	0,723	0,831	0,545	0,387	0,338	0,470	0,852	0,471	0,089	0,397
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen										
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Fisteln ^e	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Gesamtscore)	0,410	0,492	0,626	0,727	0,628	0,856	0,108	0,982	0,141	0,102
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Emotionale Funktion)	0,214	0,677	0,749	0,856	0,616	0,801	0,445	0,983	0,144	0,057
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Sozialfunktion)	0,353	0,689	0,589	0,873	0,801	0,872	0,740	0,996	0,158	0,602
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (PCS)	0,211	0,109	0,309	0,777	0,861	0,727	0,332	0,403	0,111	0,657
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (MCS)	0,140	0,064	0,864	0,523	0,870	0,806	0,738	0,570	0,479	0,392

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
Sicherheit										
UE Gesamtraten										
Jeglicher Schweregrad	0,306	0,531	0,630	0,970	0,776	0,596	0,274	0,685	0,545	0,843
Nicht schwer	0,219	0,892	0,667	0,355	0,931	0,746	0,591	0,679	0,307	0,894
Schwer	0,833	0,181	0,920	0,069	0,200	0,327	0,243	0,766	0,206	0,888
Schwerwiegend	0,623	0,361	0,287	0,113	0,412	0,559	0,339	0,581	0,232	0,787
Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse: Gesamtrate	0,868	0,584	0,206	0,338	0,688	0,817	0,102	0,083	0,714	0,848
UE von speziellem Interesse (UESI)										
<i>UESI Hepatische Ereignisse</i>										
Jeglicher Schweregrad	0,111	0,613	0,428	0,942	0,839	0,908	0,210	0,500	0,570	0,730
Nicht schwer	0,111	0,613	0,428	0,942	0,839	0,908	0,210	0,500	0,570	0,730
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen</i>										
Jeglicher Schweregrad	0,899	0,338	0,073	0,480	0,282	0,060	0,792	0,066	0,928	0,970
Nicht schwer	0,910	0,236	0,075	0,596	0,359	0,070	0,751	0,066	0,991	0,877
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
<i>UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie</i>										
Jeglicher Schweregrad	0,599	0,344	0,500	0,404	0,990	0,994	0,990	0,617	0,545	0,353
Nicht schwer	0,618	0,397	0,402	0,335	0,974	0,997	0,979	0,631	0,581	0,298
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle</i>										
Jeglicher Schweregrad	0,619	0,087	0,430	0,853	0,826	0,519	0,683	0,655	0,845	0,164
Nicht schwer	0,597	0,121	0,296	0,957	0,806	0,542	0,645	0,595	0,890	0,202
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse</i>										
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Malignität</i>										
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
<i>UESI Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten</i>										
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UE nach SOC/PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind^f										
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts										
Erbrechen	0,234	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,216	n.b.	n.b.	n.b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen										
Arthralgie	0,232	0,601	0,929	0,641	0,983	0,812	0,101	0,616	0,961	0,927
Gefäßerkrankungen										
Hypertonie	0,974	0,839	0,196	0,459	0,771	0,818	0,851	n.b.	n.b.	0,633
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,929	0,917	0,942	0,560	0,810	0,928	0,340	n.b.	n.b.	0,253

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
AP: Abdominal Pain; BMI: Body Mass Index; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCS: Mental Symptom Summary; n.b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development; PCS: Physical Symptom Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SES: Simple Endoscopic Score; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionstests von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus der Logistischen Regression. Das Modell umfasst Behandlung, Subgruppenfaktor, Interaktion Behandlung und Subgruppenfaktor, Baseline SES-CD Total Score (<12, ≥ 12), entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. a: Alter Gruppe 1: <65 Jahre / ≥ 65 Jahre; Alter Gruppe 2: <40 Jahre / ≥ 40 Jahre b: Geografische Region Gruppe 1: Nordamerika / Europa / andere; Geografische Region Gruppe 2: Asien / Nordamerika / Zentralamerika oder Südamerika / Europa und restliche Welt c: In die Analyse gingen Patienten mit EIM zu Baseline ein. d: In die Analyse gingen Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline ein. e: In die Analyse des WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) gingen Patienten ein, die zu Baseline berufstätig waren. f: Bei der Subgruppenanalyse werden nur die statistisch signifikanten Endpunkte berücksichtigt, d.h. mit einem p-Wert <0.05 in dem Gesamtmodell. Datenschnitt: 4. Oktober 2023										

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

Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu vorherigen Therapien je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT- und Safety-Population)

Endpunkt	Vorherige Biologika-Therapie	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Mortalität			
Todesfälle	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität			
Klinische Remission			
Klinische Remission – PRO2	0,620	0,075	0,845
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	0,606	0,829	0,683
Symptomatik			
Darmsymptome – IBDQ	0,512	0,945	0,513
Systemische Symptome – IBDQ	0,784	0,616	0,259
Stuhlfrequenz – CDAI-SF (Verbesserung $\geq 15\%$)	0,225	0,256	0,464
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Remission ≤ 2 Punkte)	0,917	0,757	0,210
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Verbesserung ≥ 3 Punkte)	0,061	0,826	0,221
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (AP = 0)	0,066	0,929	0,297
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (Verbesserung $\geq 0,45$ Punkte)	0,171	0,280	0,956
Fatigue - FACIT-Fatigue (Verbesserung ≥ 8 Punkte)	0,435	0,729	0,110
Fatigue - FACIT-Fatigue (Verbesserung ≥ 9 Punkte)	0,266	0,623	0,100
Depressionen – QIDS-SR16	0,392	0,339	0,687
Alle EIM ^a	0,304	0,305	0,474
EIM Arthritis/Arthralgie ^a	0,335	0,345	0,407

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

Endpunkt	Vorherige Biologika-Therapie	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Gesundheitszustand			
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	0,863	0,875	0,371
Gesundheitszustand – PGRS	0,878	0,591	0,527
Gesundheitszustand - PGIC	0,780	0,825	0,505
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) ^b	0,732	0,831	0,898
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB (Verbesserung $\geq 0,6$ Punkte)	0,053	0,382	0,777
Morbus Crohn-assoziierte Operationen			
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	n.b.	n.b.	n.b.
Fisteln ^c	n.b.	n.b.	n.b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Gesamtscore)	0,599	0,924	0,106
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Emotionale Funktion)	0,767	0,945	0,602
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Sozialfunktion)	0,545	0,815	0,053
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (PCS)	0,963	0,675	0,958
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (MCS)	0,696	0,120	0,984
Sicherheit			
UE Gesamtraten			
Jeglicher Schweregrad	0,941	0,680	0,985
Nicht schwer	0,984	0,327	0,378
Schwer	0,879	0,308	0,104
Schwerwiegend	0,507	0,764	0,824

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

Endpunkt	Vorherige Biologika-Therapie	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse: Gesamtrate	0,903	0,500	0,459
UE von speziellem Interesse (UESI)			
<i>UESI Hepatische Ereignisse</i>			
Jeglicher Schweregrad	0,666	0,762	0,658
Nicht schwer	0,666	0,762	0,658
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen</i>			
Jeglicher Schweregrad	0,994	0,387	0,145
Nicht schwer	0,813	0,497	0,266
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie</i>			
Jeglicher Schweregrad	0,771	0,119	0,634
Nicht schwer	0,640	0,090	0,546
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle</i>			
Jeglicher Schweregrad	0,153	0,202	0,589
Nicht schwer	0,179	0,228	0,540
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Vorherige Biologika-Therapie	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse</i>			
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Malignität</i>			
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten</i>			
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.
UE nach SOC/PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind^d			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erbrechen	n.b.	n.b.	n.b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Arthralgie	0,348	0,975	0,305

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

Endpunkt	Vorherige Biologika-Therapie	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Gefäßerkrankungen			
Hypertonie	0,743	n.b.	0,860
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,977	0,273	0,449

AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCS: Mental Symptom Summary; n.b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Symptom Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SES: Simple Endoscopic Score; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease

Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionstests von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus der Logistischen Regression. Das Modell umfasst Behandlung, Subgruppenfaktor, Interaktion Behandlung und Subgruppenfaktor, Baseline SES-CD Total Score (<12 , ≥ 12), entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt).

Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind.

a: In die Analyse gingen Patienten mit EIM zu Baseline ein.

b: In die Analyse des WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) gingen Patienten ein, die zu Baseline berufstätig waren.

c: In die Analyse gingen Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline ein.

d: Bei der Subgruppenanalyse werden nur die statistisch signifikanten Endpunkte berücksichtigt, d.h. mit einem p-Wert <0.05 in dem Gesamtmodell.

Datenschnitt: 4. Oktober 2023

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

Tabelle 4-124: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu krankheitsspezifischen Charakteristika je Endpunkt in RCT VID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT- und Safety-Population)

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominale Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
Mortalität									
Todesfälle	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität									
Klinische Remission									
Klinische Remission – PRO2	0,909	0,853	0,510	0,020	0,386	0,377	0,596	0,694	0,028
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	0,949	0,176	0,736	0,009	0,020	0,693	0,498	0,392	0,358
Symptomatik									
Darmsymptome - IBDQ	0,585	0,753	0,569	0,536	0,473	0,016	0,904	0,465	0,051
Systemische Symptome - IBDQ	0,120	0,920	0,816	0,333	0,078	0,105	0,582	0,534	0,310
Stuhlfrequenz – CDAI-SF (Verbesserung $\geq 15\%$)	0,422	0,495	0,424	0,205	0,893	0,433	0,948	0,543	0,157
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Remission ≤ 2 Punkte)	0,263	0,245	0,676	0,021	0,559	0,161	0,189	0,848	0,326
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Verbesserung ≥ 3 Punkte)	0,669	0,440	0,408	0,789	0,859	0,084	0,074	0,373	0,356
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (AP = 0)	0,743	0,243	0,041	0,068	0,383	0,678	0,420	0,273	0,513
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (Verbesserung $\geq 0,45$ Punkte)	0,941	0,912	0,648	0,154	0,429	0,326	0,690	0,101	0,190

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominale Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
Fatigue - FACIT-Fatigue-(Verbesserung ≥ 8 Punkte)	0,221	0,272	0,100	0,867	0,370	0,139	0,952	0,576	0,825
Fatigue - FACIT-Fatigue-(Verbesserung ≥ 9 Punkte)	0,206	0,109	0,155	0,826	0,172	0,230	0,840	0,297	0,763
Depressionen – QIDS-SR16	0,561	0,541	0,659	0,756	0,687	0,934	0,555	0,604	0,354
Alle EIM ^b	0,285	0,344	0,981	0,883	0,536	0,733	0,789	0,174	n.b.
EIM Arthritis/Arthralgie ^b	0,308	0,191	0,933	0,783	0,443	0,597	0,664	0,274	n.b.
Gesundheitszustand									
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	0,237	0,509	0,907	0,020	0,557	0,345	0,574	0,785	0,685
Gesundheitszustand – PGRS	0,255	0,542	0,514	0,007	0,344	0,890	0,328	0,185	0,573
Gesundheitszustand - PGIC	0,933	0,597	0,704	0,096	0,622	0,159	0,415	0,398	0,049
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) ^c	0,767	0,383	0,714	0,806	0,255	0,058	0,755	0,768	n.b.
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB (Verbesserung $\geq 0,6$ Punkte)	0,954	0,975	0,849	0,102	0,652	0,063	0,579	0,348	0,766
Morbus Crohn-assoziierte Operationen									
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Fisteln ^d	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Gesamtscore)	0,664	0,653	0,643	0,102	0,218	0,090	1,000	0,949	0,696

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Emotionale Funktion)	0,307	0,623	0,976	0,129	0,566	0,134	0,905	0,964	0,878
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Sozialfunktion)	0,892	0,193	0,631	0,049	0,414	0,042	0,806	0,633	0,641
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (PCS)	0,215	0,927	0,112	0,036	0,953	0,276	0,295	0,467	0,534
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (MCS)	0,923	0,398	0,408	0,592	0,553	0,454	0,481	0,372	0,296
Sicherheit									
UE Gesamtraten									
Jeglicher Schweregrad	0,045	0,875	0,245	0,382	0,413	0,550	0,934	0,430	0,794
Nicht schwer	0,206	0,863	0,272	0,337	0,340	0,664	0,746	0,876	0,710
Schwer	0,465	0,995	0,926	0,887	0,740	0,877	0,496	0,283	0,530
Schwerwiegend	0,502	0,841	0,303	0,954	0,826	0,609	0,235	0,384	0,593
Abbruch der Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse: Gesamtrate	0,707	0,309	0,443	0,873	0,586	0,344	0,608	0,385	0,935
UE von speziellem Interesse (UESI)									
<i>UESI Hepatische Ereignisse</i>									
Jeglicher Schweregrad	0,756	0,582	0,284	0,906	0,289	0,342	0,999	0,221	0,751
Nicht schwer	0,756	0,582	0,284	0,906	0,289	0,342	0,999	0,221	0,751
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
<i>UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen</i>									
Jeglicher Schweregrad	0,008	0,837	0,992	0,436	0,760	0,230	0,449	0,507	0,235
Nicht schwer	0,025	0,839	0,894	0,748	0,764	0,286	0,439	0,587	0,228
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie</i>									
Jeglicher Schweregrad	0,218	0,110	0,399	0,982	0,029	0,970	0,226	0,663	0,890
Nicht schwer	0,267	0,130	0,375	0,987	0,030	0,901	0,208	0,682	0,895
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle</i>									
Jeglicher Schweregrad	0,404	0,797	0,703	0,797	0,421	0,882	0,669	0,457	n.b.
Nicht schwer	0,407	0,756	0,962	0,692	0,348	0,972	0,437	0,451	0,661
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse</i>									
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
<i>UESI Malignität</i>									
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten</i>									
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UE nach SOC/PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind^e									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Erbrechen	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Arthralgie	0,957	0,824	n.b.	0,797	0,888	0,394	0,911	0,812	0,717
Gefässerkrankungen									
Hypertonie	n.b.	n.b.	n.b.	0,707	n.b.	0,714	0,624	n.b.	0,848
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.b.	n.b.	n.b.	0,944	0,700	0,216	0,990	n.b.	0,940

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
AP: Abdominal Pain; BMI: Body Mass Index; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCS: Mental Symptom Summary; n.b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Symptom Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology -Self Report (16 items); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SES: Simple Endoscopic Score; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionstests von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus der Logistischen Regression. Das Modell umfasst Behandlung, Subgruppenfaktor, Interaktion Behandlung und Subgruppenfaktor, Baseline SES-CD Total Score (<12, ≥ 12), entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. a: CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1: $<300 / \geq 300$ Punkte; CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2: $<150 / \geq 150$ bis 220 / ≥ 220 bis $\leq 450 / >450$ Punkte b: In die Analyse gingen Patienten mit EIM zu Baseline ein. c: In die Analyse des WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) gingen Patienten ein, die zu Baseline berufstätig waren. d: In die Analyse gingen Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline ein. e: Bei der Subgruppenanalyse werden nur die statistisch signifikanten Endpunkte berücksichtigt, d.h. mit einem p-Wert <0.05 in dem Gesamtmodell. Datenschnitt: 4. Oktober 2023									

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

4.3.1.3.2.2 Teilpopulation B

Tabelle 4-125: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu demografischen Charakteristika je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT- und Safety-Population)

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
Mortalität										
Todesfälle	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität										
Klinische Remission										
Klinische Remission – PRO2	0,777	0,350	0,585	0,018	0,015	0,027	0,939	0,381	0,486	0,764
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	0,915	0,443	0,618	0,006	0,028	0,017	0,495	0,104	0,604	0,313
Symptomatik										
Darmsymptome – IBDQ	0,227	0,534	0,478	0,032	0,010	0,026	0,426	0,711	0,231	0,018
Systemische Symptome - IBDQ	0,159	0,989	0,282	0,109	0,121	0,217	0,630	0,395	0,785	0,534
Stuhlfrequenz – CDAI-SF (Verbesserung ≥15%)	0,467	0,026	0,620	0,022	0,010	0,024	0,129	0,455	0,050	0,024
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Remission ≤2 Punkte)	0,470	0,401	0,403	0,043	0,046	0,078	0,309	0,532	0,228	0,496
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Verbesserung ≥3 Punkte)	0,986	0,193	0,735	0,003	0,011	0,009	0,668	0,238	0,056	0,010

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (AP = 0)	0,095	0,353	0,936	0,007	0,006	0,004	0,820	0,184	0,670	0,426
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (Verbesserung $\geq 0,45$ Punkte)	0,706	0,727	0,613	0,121	0,082	0,166	0,497	0,494	0,633	0,677
Fatigue - FACIT-Fatigue- (Verbesserung ≥ 8 Punkte)	0,368	0,686	0,744	0,367	0,505	0,244	0,846	0,942	0,603	0,604
Fatigue - FACIT-Fatigue- (Verbesserung ≥ 9 Punkte)	0,484	0,950	0,941	0,378	0,148	0,127	0,870	0,856	0,889	0,680
Depressionen – QIDS-SR16	0,594	0,698	0,363	0,448	0,139	0,079	0,881	0,278	0,280	0,444
Alle EIM ^c	n.b.	0,651	0,028	n.b.	0,404	0,651	n.b.	0,413	0,319	0,243
EIM Arthritis/Arthralgie ^c	n.b.	0,793	0,021	n.b.	0,558	n.b.	n.b.	n.b.	0,426	0,413
Gesundheitszustand										
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	0,279	0,843	0,147	0,414	0,416	0,507	0,852	0,054	0,976	0,969
Gesundheitszustand – PGRS	0,411	0,350	0,820	0,097	0,094	0,186	0,431	0,979	0,758	0,585
Gesundheitszustand – PGIC	0,547	0,386	0,430	0,043	0,019	0,029	0,987	0,474	0,610	0,410
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) ^d	n.b.	0,953	0,870	0,424	0,953	0,695	0,414	0,576	0,654	0,347

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB (Verbesserung $\geq 0,6$ Punkte)	0,426	0,921	0,354	0,090	0,059	0,096	0,392	0,884	0,430	0,281
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen										
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Fisteln ^e	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Gesamtscore)	0,238	0,634	0,354	0,004	0,003	0,005	0,482	0,497	0,980	0,048
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Emotionale Funktion)	0,157	0,889	0,797	0,005	0,017	0,012	0,870	0,615	0,550	0,104
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Sozialfunktion)	0,209	0,701	0,563	0,067	0,015	0,033	0,433	0,916	0,401	0,142
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (PCS)	0,835	0,629	0,760	0,025	0,081	0,079	0,975	0,918	0,492	0,643
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (MCS)	0,247	0,426	0,254	0,127	0,245	0,121	0,980	0,817	0,770	0,528
Sicherheit										
UE Gesamtraten										
Jeglicher Schweregrad	0,155	0,573	0,319	0,976	0,476	0,391	0,621	0,892	0,532	0,140

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
Nicht schwer	0,279	0,323	0,339	0,811	0,525	0,196	0,574	0,578	0,355	0,127
Schwer	0,930	0,032	0,821	0,693	0,329	0,363	0,599	0,807	0,659	0,747
Schwerwiegend	0,960	0,852	0,973	0,662	0,497	0,622	0,565	0,986	0,969	0,599
UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen	0,500	0,132	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,536	n.b.	0,622	n.b.
UE von speziellem Interesse (UESI)										
<i>UESI Hepatische Ereignisse</i>										
Jeglicher Schweregrad	0,621	0,301	0,246	0,130	0,636	0,160	0,592	0,565	0,590	0,294
Nicht schwer	0,628	0,536	0,371	0,272	0,568	0,301	0,578	0,598	0,604	0,336
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen</i>										
Jeglicher Schweregrad	0,636	0,060	0,301	0,795	0,639	0,846	0,204	0,358	0,757	0,374
Nicht schwer	0,628	0,065	0,278	0,835	0,533	0,787	0,330	0,624	0,694	0,287
Schwer	0,689	0,734	0,879	n.b.	0,457	0,675	0,829	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	0,899	0,608	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,652	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie</i>										
Jeglicher Schweregrad	0,608	0,636	0,088	0,678	0,894	0,670	0,821	0,908	0,630	0,449
Nicht schwer	0,580	0,887	0,058	0,607	0,950	0,681	0,773	0,951	0,666	0,548
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
<i>UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle</i>										
Jeglicher Schweregrad	0,838	0,929	0,652	0,485	0,893	0,920	0,559	0,985	0,682	0,851
Nicht schwer	0,838	0,929	0,652	0,485	0,893	0,920	0,559	0,985	0,682	0,851
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse</i>										
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Malignität</i>										
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten</i>										
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
UE nach SOC/PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind^f										
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,636	0,060	0,301	0,795	0,639	0,846	0,204	0,358	0,757	0,374
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
Reaktion an der Injektionsstelle	0,196	0,944	0,657	0,883	n.b.	n.b.	0,728	0,966	0,929	0,316
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes										
Ausschlag	0,187	0,375	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,329	n.b.	0,565	n.b.

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

Endpunkt	Alter Gruppe 1 ^a	Alter Gruppe 2 ^a	Geschlecht	Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit	Geografische Region Gruppe 1 ^b	Geografische Region Gruppe 2 ^b	Gewicht	BMI	Raucherstatus	OECD-Mitgliedstaat
AP: Abdominal Pain; BMI: Body Mass Index; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCS: Mental Symptom Summary; n.b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development; PCS: Physical Symptom Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SES: Simple Endoscopic Score; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionstests von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus der Logistischen Regression. Das Modell umfasst Behandlung, Subgruppenfaktor, Interaktion Behandlung und Subgruppenfaktor, SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12, ≥ 12), entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. a: Alter Gruppe 1: <65 Jahre / ≥ 65 Jahre; Alter Gruppe 2: <40 Jahre / ≥ 40 Jahre b: Geografische Region Gruppe 1: Nordamerika / Europa / andere; Geografische Region Gruppe 2: Asien / Nordamerika / Zentralamerika oder Südamerika / Europa und restliche Welt c: In die Analyse gingen Patienten mit EIM zu Baseline ein. d: In die Analyse des WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) gingen Patienten ein, die zu Baseline berufstätig waren. e: In die Analyse gingen Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline ein. f: Bei der Subgruppenanalyse werden nur die statistisch signifikanten Endpunkte berücksichtigt, d.h. mit einem p-Wert <0.05 in der Gesamtpopulation. Datenschnitt: 4. Oktober 2023										

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

Tabelle 4-126: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu vorherigen Therapien je Endpunkt in RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT- und Safety-Population)

Endpunkt	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika	Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonisten	Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor ^c	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Mortalität					
Todesfälle	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität					
Klinische Remission					
Klinische Remission – PRO2	0,334	0,393	0,180	0,911	0,037
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	0,921	0,896	0,631	0,881	0,021
Symptomatik					
Darmsymptome - IBDQ	0,116	0,210	0,264	0,432	0,293
Systemische Symptome - IBDQ	0,678	0,065	0,914	0,119	0,154
Stuhlfrequenz – CDAI-SF (Verbesserung $\geq 15\%$)	0,333	0,535	0,849	0,437	0,480
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Remission, ≤ 2 Punkte)	0,663	0,765	0,330	0,689	0,081
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Verbesserung ≥ 3 Punkte)	0,175	0,774	0,583	0,140	0,556
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (AP = 0)	0,245	0,658	0,505	0,361	0,159
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (Verbesserung $\geq 0,45$ Punkte)	0,658	0,999	0,202	0,226	0,084

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

Endpunkt	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika	Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonisten	Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor ^c	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Fatigue - FACIT-Fatigue-(Verbesserung ≥ 8 Punkte)	0,681	0,240	0,747	0,689	0,379
Fatigue - FACIT-Fatigue-(Verbesserung ≥ 9 Punkte)	0,314	0,141	0,969	0,968	0,587
Depressionen – QIDS-SR16	0,466	0,634	0,976	0,312	0,038
Alle EIM ^a	n.b.	n.b.	0,490	0,580	0,343
EIM Arthritis/Arthralgie ^a	n.b.	n.b.	0,327	0,566	0,518
Gesundheitszustand					
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	0,767	0,568	0,639	0,181	0,683
Gesundheitszustand – PGRS	0,224	0,939	0,728	0,241	0,105
Gesundheitszustand – PGIC	0,306	0,371	0,262	0,838	0,258
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) ^b	0,812	0,711	0,877	0,027	0,199
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB (Verbesserung $\geq 0,6$ Punkte)	0,826	0,825	0,928	0,946	0,147
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen					
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Fisteln ^c	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Gesamtscore)	0,300	0,068	0,096	0,270	0,266

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

Endpunkt	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika	Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonisten	Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor ^c	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Emotionale Funktion)	0,168	0,058	0,053	0,997	0,334
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Sozialfunktion)	0,359	0,058	0,032	0,720	0,339
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (PCS)	0,562	0,437	0,331	0,380	0,063
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (MCS)	0,411	0,827	0,365	0,221	0,227
Sicherheit					
UE Gesamtraten					
Jeglicher Schweregrad	0,949	0,950	0,280	0,763	0,661
Nicht schwer	0,322	0,535	0,353	0,718	0,880
Schwer	0,143	0,265	0,824	0,331	0,705
Schwerwiegend	0,045	0,316	0,881	0,843	0,636
UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen	0,868	0,536	0,522	0,611	0,294
UE von speziellem Interesse (UESI)					
<i>UESI Hepatische Ereignisse</i>					
Jeglicher Schweregrad	0,300	0,993	0,520	0,238	0,640
Nicht schwer	0,252	0,973	0,565	0,578	0,990
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika	Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonisten	Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor ^c	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
<i>UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen</i>					
Jeglicher Schweregrad	0,437	0,821	0,556	0,114	0,945
Nicht schwer	0,612	0,829	0,794	0,218	0,534
Schwer	0,579	0,686	0,454	0,388	0,185
Schwerwiegend	0,562	0,645	0,294	0,654	0,164
<i>UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie</i>					
Jeglicher Schweregrad	0,189	0,321	0,107	0,936	0,828
Nicht schwer	0,176	0,297	0,079	0,707	0,721
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle</i>					
Jeglicher Schweregrad	0,771	0,582	0,995	0,686	0,771
Nicht schwer	0,771	0,582	0,995	0,686	0,771
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse</i>					
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika	Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonisten	Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor ^c	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
<i>UESI Malignität</i>					
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten</i>					
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UE nach SOC/PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind^d					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,437	0,821	0,556	0,114	0,945
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Reaktion an der Injektionsstelle	0,301	0,528	0,907	0,748	0,986
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Ausschlag	0,120	0,164	n.b.	n.b.	0,552

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

Endpunkt	Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika	Vorheriges Versagen auf einen TNF- α -Antagonisten	Vorheriges Versagen auf einen Integrin-Inhibitor ^c	Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline	Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline
AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCS: Mental Symptom Summary; n.b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Symptom Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SES: Simple Endoscopic Score; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; TNF: Tumornekrosefaktor; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionstest von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus der Logistischen Regression. Das Modell umfasst Behandlung, Subgruppenfaktor, Interaktion Behandlung und Subgruppenfaktor, SES-CD-Gesamtscore zu Baseline ($<12, \geq 12$), entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. a: In die Analyse gingen Patienten mit EIM zu Baseline ein. b: In die Analyse des WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) gingen Patienten ein, die zu Baseline berufstätig waren. c: In die Analyse gingen Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline ein. d: Bei der Subgruppenanalyse werden nur die statistisch signifikanten Endpunkte berücksichtigt, d.h. mit einem p-Wert <0.05 in der Gesamtpopulation. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

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

Tabelle 4-127: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zu krankheitsspezifischen Charakteristika je Endpunkt in RCT VID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT- und Safety-Population)

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
Mortalität									
Todesfälle	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität									
Klinische Remission									
Klinische Remission – PRO2	0,594	0,251	0,637	0,383	0,773	0,601	0,205	0,304	0,350
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	0,387	0,104	0,024	0,010	0,007	0,738	0,348	0,523	0,616
Symptomatik									
Darmsymptome - IBDQ	0,356	0,076	0,414	0,035	0,761	0,777	0,313	0,227	0,670
Systemische Symptome - IBDQ	0,329	0,174	0,275	0,223	0,340	0,309	0,227	0,038	0,301
Stuhlfrequenz – CDAI-SF (Verbesserung $\geq 15\%$)	0,031	0,748	0,015	0,016	0,465	0,871	0,240	0,836	0,822
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Remission ≤ 2 Punkte)	0,143	0,221	0,091	0,018	0,253	0,384	0,120	0,120	0,129
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS (Verbesserung ≥ 3 Punkte)	0,024	0,237	0,441	0,074	0,719	0,154	0,057	0,969	0,863
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (AP = 0)	0,106	0,318	0,201	0,041	0,193	0,779	0,746	0,233	0,736
Abdominale Schmerzen CDAI-AP (Verbesserung $\geq 0,45$ Punkte)	0,247	0,099	0,083	0,302	0,161	0,038	0,258	0,244	0,104

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
Fatigue - FACIT-Fatigue-(Verbesserung ≥ 8 Punkte)	0,316	0,170	0,084	0,920	0,375	0,186	0,494	0,366	0,380
Fatigue - FACIT-Fatigue-(Verbesserung ≥ 9 Punkte)	0,306	0,242	0,085	0,613	0,111	0,470	0,881	0,846	0,576
Depressionen – QIDS-SR16	0,305	0,093	0,429	0,071	0,868	0,878	0,318	0,961	0,720
Alle EIM ^b	n.b.	0,413	0,726	0,877	0,109	0,531	0,606	0,312	n.b.
EIM Arthritis/Arthralgie ^b	n.b.	0,306	0,792	0,622	0,181	0,624	0,354	0,540	n.b.
Gesundheitszustand									
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	0,217	0,221	0,989	0,539	0,853	0,326	0,438	0,140	0,312
Gesundheitszustand – PGRS	0,180	0,271	0,005	0,031	0,049	0,764	0,137	0,856	0,493
Gesundheitszustand – PGIC	0,127	0,213	0,019	0,061	0,053	0,529	0,268	0,967	0,757
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) ^c	0,913	0,540	0,158	0,377	0,565	0,810	0,106	0,097	0,339
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB (Verbesserung $\geq 0,6$ Punkte)	0,110	0,101	0,053	0,103	0,040	0,111	0,490	0,269	0,160
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen									
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Fisteln ^d	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Gesamtscore)	0,285	0,089	0,058	0,060	0,842	0,336	0,234	0,328	0,675

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominale Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Emotionale Funktion)	0,559	0,074	0,150	0,661	0,330	0,241	0,244	0,130	0,636
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ (Sozialfunktion)	0,753	0,588	0,507	0,072	0,624	0,640	0,803	0,847	0,586
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (PCS)	0,214	0,475	0,845	0,433	0,584	0,087	0,276	0,100	0,301
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (MCS)	0,585	0,259	0,628	0,911	0,082	0,459	0,601	0,987	0,930
Sicherheit									
UE Gesamtraten									
Jeglicher Schweregrad	0,622	0,858	0,103	0,448	0,774	0,944	0,735	0,384	0,377
Nicht schwer	0,535	0,762	0,052	0,514	0,654	0,765	0,323	0,636	0,068
Schwer	0,612	0,744	0,329	0,917	0,718	0,725	0,279	0,690	0,301
Schwerwiegend	0,115	0,816	0,104	0,893	0,797	0,192	0,540	0,810	0,910
UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen	n.b.	n.b.	0,333	0,832	n.b.	0,820	0,917	0,418	0,541
UE von speziellem Interesse (UESI)									
<i>UESI Hepatische Ereignisse</i>									
Jeglicher Schweregrad	0,253	0,574	0,582	0,947	0,096	0,239	0,127	0,757	0,688
Nicht schwer	0,267	0,538	0,487	0,618	0,198	0,176	0,292	0,634	0,645
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
<i>UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen</i>									
Jeglicher Schweregrad	0,201	0,563	0,181	0,460	0,579	0,170	0,063	0,148	0,199
Nicht schwer	0,394	0,551	0,235	0,439	0,700	0,485	0,073	0,265	0,063
Schwer	n.b.	n.b.	0,908	0,770	n.b.	n.b.	0,784	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	0,450	n.b.	0,757	n.b.	n.b.	n.b.	0,673	n.b.	n.b.
<i>UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie</i>									
Jeglicher Schweregrad	0,684	0,259	0,869	0,680	0,376	0,039	0,686	0,188	0,382
Nicht schwer	0,756	0,633	0,869	0,810	0,515	0,059	0,783	0,277	0,415
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle</i>									
Jeglicher Schweregrad	0,880	0,543	0,981	0,483	0,768	0,981	0,860	0,432	0,501
Nicht schwer	0,880	0,543	0,981	0,483	0,768	0,981	0,860	0,432	0,501
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse</i>									
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
<i>UESI Malignität</i>									
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>UESI Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten</i>									
Jeglicher Schweregrad	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nicht schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwer	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UE nach SOC/PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind^e									
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,201	0,563	0,181	0,460	0,579	0,170	0,063	0,148	0,199
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Reaktion an der Injektionsstelle	0,720	n.b.	0,973	0,944	0,568	0,508	0,244	0,350	0,633
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Ausschlag	n.b.	n.b.	n.b.	0,600	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt	Dauer des Morbus Crohn	Krankheitslokalisation zu Baseline	Fäkales Calprotectin zu Baseline	C-reaktives Protein zu Baseline	SES-CD-Gesamtscore zu Baseline	Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline	Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 ^a	CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 ^a
AP: Abdominal Pain; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GWB: General Well-Being; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCS: Mental Symptom Summary; n.b.: nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Symptom Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; PT: Preferred Term; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SES: Simple Endoscopic Score; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionstests von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus der Logistischen Regression. Das Modell umfasst Behandlung, Subgruppenfaktor, Interaktion Behandlung und Subgruppenfaktor, SES-CD-Gesamtscore zu Baseline ($<12, \geq 12$), entweder Baseline SF ≥ 7 und/oder Baseline AP ≥ 2.5 (ja oder nein/unbekannt). Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. a: CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1: $<300 / \geq 300$ Punkte; CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2: $<150 / \geq 150$ bis 220 / ≥ 220 bis $\leq 450 / >450$ Punkte b: In die Analyse gingen Patienten mit EIM zu Baseline ein. c: In die Analyse des WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) gingen Patienten ein, die zu Baseline berufstätig waren. d: In die Analyse gingen Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline ein. e: Bei der Subgruppenanalyse werden nur die statistisch signifikanten Endpunkte berücksichtigt, d.h. mit einem p-Wert <0.05 in der Gesamtpopulation. Datenschnitt: 4. Oktober 2023									

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.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für die VIVID-1 Studie

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkte mit statistisch signifikanter Interaktion bei einem oder mehreren Merkmalen dargestellt. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen, unabhängig vom Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion, werden in dem separaten Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.3.1 Teilpopulation A

Morbidität

Klinische Remission

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI] p-Wert ^a	RD [95% KI]
Klinische Remission nach PRO2, definiert als SF ≤3 und AP ≤1					
Gewicht (p-Wert des Interaktionstests: 0,024)					
<100 kg	175/309 (56,6)	75/153 (49,0)	1,16 [0,96; 1,40]	1,36 [0,92; 2,00] 0,137	7,61 [-2,04; 17,27]

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95% KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
≥100 kg	7/22 (31,8)	8/11 (72,7)	0,44 [0,21; 0,89]	0,18 [0,04; 0,87]	-40,91 [-73,64; -8,18]
0,061					
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,020)					
≤10	112/217 (51,6)	59/108 (54,6)	0,94 [0,76; 1,17]	0,89 [0,56; 1,41]	-3,02 [-14,52; 8,49]
0,638					
>10	70/114 (61,4)	24/56 (42,9)	1,43 [1,02; 2,00]	2,12 [1,11; 4,06]	18,55 [2,80; 34,29]
0,032					
CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,028)					
<150	0/5 (0,0)	3/6 (50,0)	0,17 [0,01; 2,62]	0,09 [0,00; 2,35]	-50,00 [-90,01; -9,99]
0,182					
≥150 und <220	13/27 (48,1)	13/18 (72,2)	0,67 [0,41; 1,08]	0,36 [0,10; 1,28]	-24,07 [-52,06; 3,91]
0,134					
≥220 und <450	161/275 (58,5)	58/125 (46,4)	1,26 [1,02; 1,56]	1,63 [1,07; 2,50]	12,15 [1,64; 22,65]
0,030					
≥450	8/23 (34,8)	9/15 (60,0)	0,58 [0,29; 1,16]	0,36 [0,09; 1,36]	-25,22 [-56,74; 6,30]
0,185					
AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. Korrektur der Stetigkeit im Falle von keinem oder 100% Ereignissen in einem Behandlungsarm.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission - PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	Pat. mit Ereignis n/N (%)
	p-Wert ^a				
Kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2					
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,009)					
≤10	93/217 (42,9)	53/108 (49,1)	0,87 [0,68; 1,12]	0,78 [0,49; 1,24]	-6,22 [-17,72; 5,28]
			0,344		
>10	58/114 (50,9)	18/56 (32,1)	1,58 [1,04; 2,41]	2,19 [1,12; 4,27]	18,73 [3,44; 34,03]
			0,023		
SES-CD Gesamtscore zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,020)					
<12	81/200 (40,5)	46/96 (47,9)	0,85 [0,65; 1,10]	0,74 [0,45; 1,21]	-7,42 [-19,51; 4,67]
			0,259		
≥12	70/131 (53,4)	25/66 (37,9)	1,41 [1,00; 2,00]	1,88 [1,03; 3,44]	15,56 [1,07; 30,05]
			0,049		
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. Korrektur der Stetigkeit im Falle von keinem oder 100% Ereignissen in einem Behandlungsarm.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Symptomatik

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome - IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Verbesserung des IBDQ-Subscores Darmsymptome um mindestens 9 Punkte					
Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,016)					
<2	36/70 (51,4)	25/35 (71,4)	0,72 [0,53; 0,98]	0,42 [0,18; 1,01]	-20,00 [-39,00; -1,00]
			0,061		
≥2	189/260 (72,7)	83/129 (64,3)	1,13 [0,97; 1,31]	1,48 [0,94; 2,32]	8,35 [-1,53; 18,23]
			0,101		
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Remission des imperativen Stuhldrangs (≤2 Punkte)					
Gewicht (p-Wert des Interaktionstests: 0,033)					
<100 kg	128/309 (41,4)	55/153 (35,9)	1,15 [0,90; 1,48]	1,26 [0,84; 1,88]	5,48 [-3,90; 14,86]
			0,268		
≥100 kg	4/22 (18,2)	6/11 (54,5)	0,33 [0,12; 0,94]	0,19 [0,04; 0,92]	-36,36 [-69,91; -2,81]
			0,049		

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
	p-Wert ^a				
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,021)					
≤10	82/217 (37,8)	46/108 (42,6)	0,89 [0,67; 1,17]	0,82 [0,51; 1,31]	-4,80 [-16,14; 6,54]
			0,470		
>10	50/114 (43,9)	15/56 (26,8)	1,64 [1,01; 2,65]	2,14 [1,06; 4,29]	17,07 [2,33; 31,82]
			0,043		
Verbesserung des Urgency NRS-Scores um mindestens 3 Punkte					
OECD-Mitgliedstaat (p-Wert des Interaktionstests: 0,044)					
Ja	112/209 (53,6)	37/94 (39,4)	1,36 [1,03; 1,80]	1,78 [1,08; 2,92]	14,23 [2,26; 26,20]
			0,025		
Nein	62/122 (50,8)	40/70 (57,1)	0,89 [0,68; 1,16]	0,78 [0,43; 1,40]	-6,32 [-20,92; 8,27]
			0,453		
ITT: Intention-to-treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numerical Rating Scale; OECD: Organisation for Economic Cooperation and Development; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse für den Endpunkt abdominelle Schmerzen - CDAI-AP aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert^a					
AP = 0 (Schmerzfreiheit)					
Fäkales Calprotectin zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,041)					
≤250	8/57 (14,0)	7/24 (29,2)	0,48 [0,20; 1,18]	0,40 [0,12; 1,26]	-15,13 [-35,43; 5,17]
			0,126		

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
>250	53/203 (26,1)	18/103 (17,5)	1,49 [0,93; 2,41]	1,67 [0,92; 3,03]	8,63 [-0,87; 18,13]
0,115					
AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn’s Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomi- sierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population, Patienten mit EIM zu Baseline)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Abklingen aller EIM ^b					
BMI (p-Wert des Interaktionstests: 0,033)					
Untergewichtig ($<18.5 \text{ kg/m}^2$)	4/8 (50,0)	7/7 (100)	0,53 [0,27; 1,05]	0,07 [0,00; 1,55]	-50,00 [-84,65; -15,35]
			0,077		
Normal (≥ 18.5 und $<25 \text{ kg/m}^2$)	18/32 (56,3)	8/18 (44,4)	1,27 [0,69; 2,31]	1,61 [0,50; 5,14]	11,81 [-16,87; 40,48]
			0,557		
Übergewichtig (≥ 25 und <30 kg/m^2)	6/15 (40,0)	9/10 (90,0)	0,44 [0,23; 0,85]	0,07 [0,01; 0,75]	-50,00 [-80,99; -19,01]
			0,018		
Fettleibig und extrem fettleibig ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	12/17 (70,6)	1/5 (20,0)	3,53 [0,60; 20,92]	9,60 [0,85; >100]	50,59 [9,38; 91,80]
			0,116		

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
BMI: Body Mass Index; EIM: Extraintestinale Manifestation; ITT: Intention-to-treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. Korrektur der Stetigkeit im Falle von keinem oder 100% Ereignissen in einem Behandlungsarm. a: Exakter Test nach Fisher. b: Definiert als Abklingen aller EIM bei Patienten mit EIM zu Baseline in den Kategorien: a. Arthralgie, Arthritis, b. Iritis, Uveitis, c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Gesundheitszustand

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - EQ-5D VAS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores um mindestens 15 Punkte					
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,020)					
≤10	103/217 (47,5)	62/108 (57,4)	0,83 [0,67; 1,02]	0,67 [0,42; 1,07]	-9,94 [-21,39; 1,51]
0,100					
>10	68/114 (59,6)	27/56 (48,2)	1,24 [0,91; 1,69]	1,59 [0,83; 3,02]	11,43 [-4,45; 27,32]
0,189					
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Verbesserung des PGRS um mindestens 1 Punkt					
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,007)					
≤10	148/217 (68,2)	75/108 (69,4)	0,98 [0,84; 1,15]	0,94 [0,57; 1,55]	-1,24 [-11,91; 9,43]
				0,899	
>10	80/114 (70,2)	25/56 (44,6)	1,57 [1,15; 2,15]	2,92 [1,50; 5,66]	25,53 [10,04; 41,03]
				0,002	
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PGRS: Patient Global Rating of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert^a					
Jegliche Verbesserung: Erreichen eines Wertes von 1 oder 2 oder 3 des PGIC-Scores					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,026)					
Andere	57/62 (91,9)	21/26 (80,8)	1,14 [0,93; 1,39]	2,71 [0,71; 10,33]	11,17 [-5,43; 27,76]
			0,153		
Kaukasisch	205/268 (76,5)	116/137 (84,7)	0,90 [0,82; 1,00]	0,59 [0,34; 1,01]	-8,18 [-16,06; -0,29]
			0,069		

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,049)					
<150	2/5 (40,0)	5/6 (83,3)	0,48 [0,15; 1,49]	0,13 [0,01; 2,18]	-43,33 [-95,61; 8,95]
			0,242		
≥150 und <220	18/27 (66,7)	18/18 (100)	0,68 [0,52; 0,89]	0,05 [0,00; 0,97]	-33,33 [-51,11; -15,55]
			0,007		
≥220 und <450	227/275 (82,5)	100/125 (80,0)	1,03 [0,93; 1,14]	1,18 [0,69; 2,02]	2,55 [-5,78; 10,87]
			0,577		
≥450	15/23 (65,2)	14/15 (93,3)	0,70 [0,50; 0,97]	0,13 [0,01; 1,21]	-28,12 [-51,32; -4,92]
			0,061		
CDAI: Crohn’s Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. Korrektur der Stetigkeit im Falle von keinem oder 100% Ereignissen in einem Behandlungsarm. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 137: Subgruppenanalyse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Verbesserung des IBDQ-Subscores Sozialfunktion um mindestens 4,5 Punkte					
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,049)					
≤10	123/217 (56,7)	70/108 (64,8)	0,87 [0,73; 1,05]	0,71 [0,44; 1,15]	-8,13 [-19,29; 3,03]
				0,187	
>10	80/114 (70,2)	34/56 (60,7)	1,16 [0,91; 1,47]	1,52 [0,78; 2,97]	9,46 [-5,84; 24,76]
				0,229	
Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,042)					
<2	33/70 (47,1)	24/35 (68,6)	0,69 [0,49; 0,96]	0,41 [0,17; 0,96]	-21,43 [-40,75; -2,11]
				0,041	
≥2	170/260 (65,4)	80/129 (62,0)	1,05 [0,90; 1,24]	1,16 [0,75; 1,79]	3,37 [-6,81; 13,55]
				0,574	
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Verbesserung des SF-36 PCS Scores um mindestens 9,4 Punkte					
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,036)					
≤10	87/217 (40,1)	48/108 (44,4)	0,90 [0,69; 1,18]	0,84 [0,52; 1,33]	-4,35 [-15,77; 7,06]
				0,475	
>10	65/114 (57,0)	23/56 (41,1)	1,39 [0,98; 1,97]	1,90 [0,99; 3,64]	15,95 [0,18; 31,71]
				0,072	
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Sicherheit

UE Gesamtraten

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Jeglicher Schweregrad (Safety-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Dauer des Morbus Crohn (p-Wert des Interaktionstests: 0,045)					
<1 Jahr	49/71 (69,0)	17/33 (51,5)	1,34 [0,93; 1,93]	2,10 [0,90; 4,89]	17,50 [-2,66; 37,66]
				0,125	
≥1 bis <5 Jahre	90/132 (68,2)	55/71 (77,5)	0,88 [0,74; 1,04]	0,62 [0,32; 1,21]	-9,28 [-21,84; 3,27]
				0,194	

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
≥5 Jahre	105/127 (82,7)	46/60 (76,7)	1,08 [0,92; 1,27]	1,45 [0,68; 3,09]	6,01 [-6,55; 18,57]
			0,329		
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inkl. Anaphylaxie aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Jeglicher Schweregrad (Safety-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
SES-CD Gesamtscore zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,029)					
<12	17/200 (8,5)	9/96 (9,4)	0,91 [0,42; 1,96]	0,90 [0,38; 2,10]	-0,87 [-7,87; 6,12]
			0,828		
≥12	18/131 (13,7)	1/66 (1,5)	9,07 [1,24; 66,46]	10,35 [1,35; 79,36]	12,23 [5,63; 18,82]
			0,004		
CD: Crohn's Disease; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SMQ: Standardised MedDRA Query; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					
Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie wurden anhand der folgenden SMQ (enge Suche oder Algorithmus) identifiziert: Anaphylaktische Reaktion; Angioödem; Hypersensibilität.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inkl. Anaphylaxie aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Nicht schwer (Safety-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
SES-CD Gesamtscore zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,030)					
<12	16/200 (8,0)	9/96 (9,4)	0,85 [0,39; 1,86]	0,84 [0,36; 1,98]	-1,38 [-8,31; 5,56]
				0,662	
≥12	17/131 (13,0)	1/66 (1,5)	8,56 [1,16; 62,97]	9,69 [1,26; 74,52]	11,46 [5,00; 17,93]
				0,008	
CD: Crohn's Disease; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score; SMQ: Standardised MedDRA query; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					
Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie wurden anhand der folgenden SMQ (enge Suche oder Algorithmus) identifiziert: Anaphylaktische Reaktion; Angioödem; Hypersensibilität.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 142: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Jeglicher Schweregrad (Safety-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
p-Wert^a					
Dauer des Morbus Crohn (p-Wert des Interaktionstests: 0,008)					
<1 Jahr	22/71 (31,0)	8/33 (24,2)	1,28 [0,64; 2,56]	1,40 [0,55; 3,60]	6,74 [-11,41; 24,90]
			0,642		
≥1 bis <5 Jahre	45/132 (34,1)	29/71 (40,8)	0,83 [0,58; 1,20]	0,75 [0,41; 1,36]	-6,75 [-20,76; 7,25]
			0,362		

Subgruppe	Mirikizumab Pat. mit Ereignis n/N (%)	Ustekinumab Pat. mit Ereignis n/N (%)	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
			p-Wert ^a		
≥5 Jahre	63/127 (49,6)	14/60 (23,3)	2,13 [1,30; 3,47]	3,23 [1,62; 6,46]	26,27 [12,48; 40,06]
<0,001					
CD: Crohn's Disease; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Infektionen wurden anhand der PTs innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen identifiziert. Die MedDRA-Terme zur Identifizierung opportunistischer Infektionen bei Patienten mit immunvermittelten Entzündungszuständen basieren auf Winthrop et al. (2015) [127]. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 143: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation A: Nicht schwer (Safety-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Dauer des Morbus Crohn (p-Wert des Interaktionstests: 0,025)					
<1 Jahr	21/71 (29,6)	8/33 (24,2)	1,22 [0,60; 2,46]	1,31 [0,51; 3,38]	5,34 [-12,73; 23,40]
0,644					
≥1 bis <5 Jahre	44/132 (33,3)	28/71 (39,4)	0,85 [0,58; 1,23]	0,77 [0,42; 1,40]	-6,10 [-20,03; 7,82]
0,442					
≥5 Jahre	58/127 (45,7)	14/60 (23,3)	1,96 [1,19; 3,22]	2,76 [1,38; 5,52]	22,34 [8,57; 36,10]
0,004					

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis	Pat. mit Ereignis	RR	OR	RD
	n/N (%)	n/N (%)	[95 % KI]	[95 % KI]	[95 % KI]
p-Wert ^a					
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					
Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Infektionen wurden anhand der PTs innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen identifiziert. Die MedDRA-Terme zur Identifizierung opportunistischer Infektionen bei Patienten mit immunvermittelten Entzündungszuständen basieren auf Winthrop et al. (2015) [127].					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

4.3.1.3.2.3.2 Teilpopulation B

Morbidität

Klinische Remission

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Klinische Remission nach PRO2, definiert als SF ≤3 und AP ≤1					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,018)					
Asiatisch	63/100 (63,0)	22/56 (39,3)	1,60 [1,12; 2,30]	2,63 [1,34; 5,16]	23,71 [7,80; 39,63]
				0,007	
Andere	6/13 (46,2)	4/7 (57,1)	0,81 [0,34; 1,93]	0,64 [0,10; 4,10]	-10,99 [-56,58; 34,60]
				1,000	
Kaukasisch	80/180 (44,4)	41/82 (50,0)	0,89 [0,68; 1,17]	0,80 [0,47; 1,35]	-5,56 [-18,59; 7,48]
				0,425	

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,015)					
Europa	56/114 (49,1)	28/50 (56,0)	0,88 [0,64; 1,19]	0,76 [0,39; 1,48]	-6,88 [-23,42; 9,66]
			0,498		
Nordamerika	20/54 (37,0)	13/26 (50,0)	0,74 [0,44; 1,24]	0,59 [0,23; 1,52]	-12,96 [-36,10; 10,17]
			0,335		
Andere	76/132 (57,6)	26/69 (37,7)	1,53 [1,09; 2,14]	2,24 [1,24; 4,08]	19,89 [5,69; 34,10]
			0,008		
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,027)					
Asien	64/105 (61,0)	21/56 (37,5)	1,63 [1,12; 2,36]	2,60 [1,33; 5,07]	23,45 [7,71; 39,20]
			0,005		
Zentralamerika oder Südamerika	10/24 (41,7)	5/13 (38,5)	1,08 [0,47; 2,50]	1,14 [0,29; 4,55]	3,21 [-29,79; 36,20]
			1,000		
Europa und rest- liche Welt	58/117 (49,6)	28/50 (56,0)	0,89 [0,65; 1,20]	0,77 [0,40; 1,50]	-6,43 [-22,90; 10,05]
			0,501		
Nordamerika	20/54 (37,0)	13/26 (50,0)	0,74 [0,44; 1,24]	0,59 [0,23; 1,52]	-12,96 [-36,10; 10,17]
			0,335		
Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,037)					
Ja	44/66 (66,7)	16/39 (41,0)	1,63 [1,08; 2,46]	2,88 [1,27; 6,51]	25,64 [6,47; 44,82]
			0,014		
Nein	108/234 (46,2)	51/106 (48,1)	0,96 [0,75; 1,22]	0,92 [0,58; 1,46]	-1,96 [-13,42; 9,50]
			0,815		

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
AP: Abdominal Pain; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RCT: randomi- sierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; SF: Stuhlfrequenz RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
Kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,006)					
Asiatisch	48/100 (48,0)	13/56 (23,2)	2,07 [1,23; 3,47]	3,05 [1,47; 6,36]	24,79 [10,02; 39,56]
0,003					
Andere	5/13 (38,5)	4/7 (57,1)	0,67 [0,26; 1,72]	0,47 [0,07; 3,04]	-18,68 [-63,88; 26,52]
0,642					
Kaukasisch	61/180 (33,9)	34/82 (41,5)	0,82 [0,59; 1,13]	0,72 [0,42; 1,24]	-7,57 [-20,28; 5,13]
0,268					

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,028)					
Europa	43/114 (37,7)	22/50 (44,0)	0,86 [0,58; 1,27]	0,77 [0,39; 1,51]	-6,28 [-22,67; 10,10]
			0,490		
Nordamerika	13/54 (24,1)	9/26 (34,6)	0,70 [0,34; 1,41]	0,60 [0,22; 1,66]	-10,54 [-32,09; 11,01]
			0,423		
Andere	62/132 (47,0)	20/69 (29,0)	1,62 [1,07; 2,45]	2,17 [1,16; 4,04]	17,98 [4,31; 31,66]
			0,016		
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,017)					
Asien	50/105 (47,6)	13/56 (23,2)	2,05 [1,22; 3,44]	3,01 [1,45; 6,23]	24,40 [9,79; 39,02]
			0,004		
Zentralamerika oder Südamerika	10/24 (41,7)	7/13 (53,8)	0,77 [0,39; 1,54]	0,61 [0,16; 2,38]	-12,18 [-45,70; 21,34]
			0,512		
Europa und rest- liche Welt	45/117 (38,5)	22/50 (44,0)	0,87 [0,59; 1,29]	0,80 [0,41; 1,56]	-5,54 [-21,88; 10,80]
			0,605		
Nordamerika	13/54 (24,1)	9/26 (34,6)	0,70 [0,34; 1,41]	0,60 [0,22; 1,66]	-10,54 [-32,09; 11,01]
			0,423		
Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,021)					
Ja	32/66 (48,5)	9/39 (23,1)	2,10 [1,12; 3,92]	3,14 [1,29; 7,62]	25,41 [7,51; 43,30]
			0,013		
Nein	86/234 (36,8)	42/106 (39,6)	0,93 [0,69; 1,24]	0,89 [0,55; 1,42]	-2,87 [-14,04; 8,30]
			0,630		

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Fäkales Calprotectin zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,024)					
≤250	9/38 (23,7)	8/15 (53,3)	0,44 [0,21; 0,93]	0,27 [0,08; 0,96]	-29,65 [-58,29; -1,01]
			0,053		
>250	88/208 (42,3)	31/93 (33,3)	1,27 [0,91; 1,76]	1,47 [0,88; 2,45]	8,97 [-2,72; 20,67]
			0,161		
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,010)					
≤10	48/145 (33,1)	25/58 (43,1)	0,77 [0,53; 1,12]	0,65 [0,35; 1,22]	-10,00 [-24,87; 4,87]
			0,198		
>10	70/154 (45,5)	26/87 (29,9)	1,52 [1,06; 2,19]	1,96 [1,12; 3,42]	15,57 [3,15; 27,99]
			0,020		
SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,007)					
<12	40/143 (28,0)	25/66 (37,9)	0,74 [0,49; 1,11]	0,64 [0,34; 1,18]	-9,91 [-23,73; 3,92]
			0,198		
≥12	78/157 (49,7)	26/79 (32,9)	1,51 [1,06; 2,15]	2,01 [1,15; 3,54]	16,77 [3,79; 29,75]
			0,018		
CD: Crohn’s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PRO2: Patient-reported Outcome 2; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Symptomatik

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Verbesserung des IBDQ-Subscores Darmsymptome um mindestens 9 Punkte					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,032)					
Asiatisch	74/100 (74,0)	30/56 (53,6)	1,38 [1,05; 1,81]	2,47 [1,24; 4,92]	20,43 [4,79; 36,07]
				0,013	
Andere	9/13 (69,2)	6/7 (85,7)	0,81 [0,50; 1,29]	0,38 [0,03; 4,23]	-16,48 [-52,56; 19,59]
				0,613	
Kaukasisch	109/180 (60,6)	54/82 (65,9)	0,92 [0,76; 1,12]	0,80 [0,46; 1,37]	-5,30 [-17,80; 7,20]
				0,492	
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,010)					
Europa	72/114 (63,2)	34/50 (68,0)	0,93 [0,73; 1,18]	0,81 [0,40; 1,63]	-4,84 [-20,51; 10,83]
				0,598	
Nordamerika	33/54 (61,1)	21/26 (80,8)	0,76 [0,57; 1,00]	0,37 [0,12; 1,14]	-19,66 [-39,62; 0,31]
				0,125	
Andere	92/132 (69,7)	35/69 (50,7)	1,37 [1,06; 1,78]	2,23 [1,23; 4,07]	18,97 [4,81; 33,14]
				0,009	
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,026)					
Asien	75/105 (71,4)	29/56 (51,8)	1,38 [1,04; 1,83]	2,33 [1,19; 4,57]	19,64 [3,96; 35,33]
				0,016	
Zentralamerika oder Südamerika	15/24 (62,5)	6/13 (46,2)	1,35 [0,70; 2,63]	1,94 [0,49; 7,64]	16,35 [-16,96; 49,66]
				0,489	

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Europa und rest- liche Welt	74/117 (63,2)	34/50 (68,0)	0,93 [0,74; 1,18]	0,81 [0,40; 1,64]	-4,75 [-20,36; 10,85]
			0,600		
Nordamerika	33/54 (61,1)	21/26 (80,8)	0,76 [0,57; 1,00]	0,37 [0,12; 1,14]	-19,66 [-39,62; 0,31]
			0,125		
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,035)					
≤10	86/145 (59,3)	39/58 (67,2)	0,88 [0,70; 1,10]	0,71 [0,37; 1,35]	-7,93 [-22,42; 6,55]
			0,339		
>10	111/154 (72,1)	51/87 (58,6)	1,23 [1,00; 1,50]	1,82 [1,05; 3,17]	13,46 [0,91; 26,00]
			0,045		
OECD-Mitgliedstaat (p-Wert des Interaktionstests: 0,018)					
Ja	113/178 (63,5)	58/83 (69,9)	0,91 [0,76; 1,09]	0,75 [0,43; 1,31]	-6,40 [-18,54; 5,75]
			0,331		
Nein	84/122 (68,9)	32/62 (51,6)	1,33 [1,02; 1,75]	2,07 [1,11; 3,88]	17,24 [2,33; 32,15]
			0,025		
Verbesserung des IBDQ-Subscores systemische Symptome um mindestens 4,5 Punkte					
CDAI-Gesamtscore zu Baseline Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,038)					
<300	57/109 (52,3)	18/59 (30,5)	1,71 [1,12; 2,62]	2,50 [1,28; 4,88]	21,79 [6,75; 36,82]
			0,009		
≥300	106/184 (57,6)	49/84 (58,3)	0,99 [0,79; 1,23]	0,97 [0,58; 1,64]	-0,72 [-13,46; 12,01]
			1,000		

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OECD: Organisation for Economic Cooperation and Development; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Stuhlfrequenz – CDAI-SF aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
Verbesserung der Stuhlfrequenz um mindestens 15 %					
Alter Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,026)					
<40 Jahre	153/202 (75,7)	54/91 (59,3)	1,28 [1,06; 1,54]	2,14 [1,26; 3,63]	16,40 [4,71; 28,10]
0,006					
≥40 Jahre	70/98 (71,4)	42/54 (77,8)	0,92 [0,76; 1,11]	0,71 [0,33; 1,55]	-6,35 [-20,60; 7,90]
0,446					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,022)					
Asiatisch	82/100 (82,0)	32/56 (57,1)	1,43 [1,12; 1,83]	3,42 [1,64; 7,13]	24,86 [9,87; 39,85]
0,001					
Andere	8/13 (61,5)	5/7 (71,4)	0,86 [0,46; 1,63]	0,64 [0,09; 4,66]	-9,89 [-52,54; 32,76]
1,000					
Kaukasisch	128/180 (71,1)	59/82 (72,0)	0,99 [0,84; 1,16]	0,96 [0,54; 1,71]	-0,84 [-12,60; 10,92]
1,000					

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,010)					
Europa	86/114 (75,4)	39/50 (78,0)	0,97 [0,81; 1,16]	0,87 [0,39; 1,92]	-2,56 [-16,50; 11,38]
			0,843		
Nordamerika	32/54 (59,3)	18/26 (69,2)	0,86 [0,61; 1,20]	0,65 [0,24; 1,75]	-9,97 [-32,03; 12,08]
			0,464		
Andere	105/132 (79,5)	39/69 (56,5)	1,41 [1,12; 1,76]	2,99 [1,58; 5,65]	23,02 [9,45; 36,59]
			<0,001		
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,024)					
Asien	84/105 (80,0)	31/56 (55,4)	1,45 [1,12; 1,86]	3,23 [1,58; 6,57]	24,64 [9,54; 39,74]
			0,002		
Zentralamerika oder Südamerika	19/24 (79,2)	8/13 (61,5)	1,29 [0,80; 2,07]	2,38 [0,54; 10,53]	17,63 [-13,41; 48,67]
			0,275		
Europa and rest- liche Welt	88/117 (75,2)	39/50 (78,0)	0,96 [0,81; 1,15]	0,86 [0,39; 1,89]	-2,79 [-16,68; 11,11]
			0,843		
Nordamerika	32/54 (59,3)	18/26 (69,2)	0,86 [0,61; 1,20]	0,65 [0,24; 1,75]	-9,97 [-32,03; 12,08]
			0,464		
Dauer des Morbus Crohn (p-Wert des Interaktionstests: 0,031)					
<1 Jahr	16/23 (69,6)	4/9 (44,4)	1,57 [0,72; 3,41]	2,86 [0,58; 13,96]	25,12 [-12,40; 62,64]
			0,240		
≥1 bis <5 Jahre	85/104 (81,7)	25/44 (56,8)	1,44 [1,09; 1,89]	3,40 [1,56; 7,39]	24,91 [8,50; 41,32]
			0,003		

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
≥5 Jahre	122/173 (70,5)	67/92 (72,8)	0,97 [0,83; 1,13]	0,89 [0,51; 1,57]	-2,31 [-13,65; 9,04]
Fäkales Calprotectin zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,015)					
≤250	22/38 (57,9)	13/15 (86,7)	0,67 [0,48; 0,93]	0,21 [0,04; 1,07]	-28,77 [-52,06; -5,48]
0,059					
>250	159/208 (76,4)	58/93 (62,4)	1,23 [1,03; 1,46]	1,96 [1,16; 3,32]	14,08 [2,67; 25,49]
0,018					
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,016)					
≤10	103/145 (71,0)	44/58 (75,9)	0,94 [0,78; 1,12]	0,78 [0,39; 1,57]	-4,83 [-18,09; 8,43]
0,602					
>10	120/154 (77,9)	52/87 (59,8)	1,30 [1,08; 1,58]	2,38 [1,34; 4,21]	18,15 [5,94; 30,36]
0,005					
OECD-Mitgliedstaat (p-Wert des Interaktionstests: 0,024)					
Ja	127/178 (71,3)	60/83 (72,3)	0,99 [0,84; 1,16]	0,95 [0,53; 1,71]	-0,94 [-12,64; 10,76]
1,000					
Nein	96/122 (78,7)	36/62 (58,1)	1,36 [1,08; 1,71]	2,67 [1,37; 5,19]	20,62 [6,35; 34,90]
0,005					
CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OECD: Organisation for Economic Cooperation and Development; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Remission des imperativen Stuhldrangs (≤2 Punkte)					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,043)					
Asiatisch	55/100 (55,0)	15/56 (26,8)	2,05 [1,29; 3,28]	3,34 [1,64; 6,80]	28,21 [13,06; 43,37]
			<0,001		
Andere	6/13 (46,2)	3/7 (42,9)	1,08 [0,38; 3,04]	1,14 [0,18; 7,28]	3,30 [-42,29; 48,89]
			1,000		
Kaukasisch	55/180 (30,6)	24/82 (29,3)	1,04 [0,70; 1,56]	1,06 [0,60; 1,88]	1,29 [-10,64; 13,21]
			0,885		
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,046)					
Europa	39/114 (34,2)	16/50 (32,0)	1,07 [0,66; 1,72]	1,11 [0,54; 2,25]	2,21 [-13,38; 17,80]
			0,858		
Nordamerika	14/54 (25,9)	8/26 (30,8)	0,84 [0,41; 1,75]	0,79 [0,28; 2,21]	-4,84 [-26,09; 16,40]
			0,790		
Andere	66/132 (50,0)	18/69 (26,1)	1,92 [1,24; 2,95]	2,83 [1,50; 5,35]	23,91 [10,49; 37,33]
			0,001		
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,018)					
≤10	53/145 (36,6)	22/58 (37,9)	0,96 [0,65; 1,43]	0,94 [0,50; 1,77]	-1,38 [-16,12; 13,36]
			0,873		
>10	66/154 (42,9)	20/87 (23,0)	1,86 [1,22; 2,85]	2,51 [1,39; 4,54]	19,87 [8,07; 31,67]
			0,002		

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Verbesserung des Urgency NRS-Scores um mindestens 3 Punkte					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,003)					
Asiatisch	61/100 (61,0)	19/56 (33,9)	1,80 [1,21; 2,68]	3,05 [1,54; 6,03]	27,07 [11,41; 42,73]
				0,001	
Andere	5/13 (38,5)	5/7 (71,4)	0,54 [0,23; 1,24]	0,25 [0,03; 1,82]	-32,97 [-75,62; 9,69]
				0,350	
Kaukasisch	84/180 (46,7)	44/82 (53,7)	0,87 [0,67; 1,12]	0,76 [0,45; 1,28]	-6,99 [-20,02; 6,03]
				0,351	
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,011)					
Europa	59/114 (51,8)	31/50 (62,0)	0,83 [0,63; 1,10]	0,66 [0,33; 1,30]	-10,25 [-26,53; 6,04]
				0,238	
Nordamerika	22/54 (40,7)	13/26 (50,0)	0,81 [0,49; 1,35]	0,69 [0,27; 1,76]	-9,26 [-32,52; 14,00]
				0,477	
Andere	73/132 (55,3)	24/69 (34,8)	1,59 [1,11; 2,27]	2,32 [1,27; 4,24]	20,52 [6,44; 34,60]
				0,007	
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,009)					
Asien	62/105 (59,0)	18/56 (32,1)	1,84 [1,22; 2,78]	3,04 [1,54; 6,02]	26,90 [11,47; 42,33]
				0,002	
Zentralamerika oder Südamerika	10/24 (41,7)	6/13 (46,2)	0,90 [0,42; 1,92]	0,83 [0,21; 3,24]	-4,49 [-38,00; 29,03]
				1,000	
Europa and rest- liche Welt	60/117 (51,3)	31/50 (62,0)	0,83 [0,63; 1,09]	0,65 [0,33; 1,27]	-10,72 [-26,94; 5,50]
				0,237	

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Nordamerika	22/54 (40,7)	13/26 (50,0)	0,81 [0,49; 1,35]	0,69 [0,27; 1,76]	-9,26 [-32,52; 14,00]
0,477					
Dauer des Morbus Crohn (p-Wert des Interaktionstests: 0,024)					
<1 Jahr	11/23 (47,8)	1/9 (11,1)	4,30 [0,65; 28,68]	7,33 [0,79; 68,48]	36,71 [7,76; 65,67]
0,103					
≥1 bis <5 Jahre	65/104 (62,5)	19/44 (43,2)	1,45 [1,00; 2,10]	2,19 [1,07; 4,49]	19,32 [1,98; 36,66]
0,045					
≥5 Jahre	78/173 (45,1)	48/92 (52,2)	0,86 [0,67; 1,12]	0,75 [0,45; 1,25]	-7,09 [-19,70; 5,53]
0,302					
OECD-Mitgliedstaat (p-Wert des Interaktionstests: 0,010)					
Ja	83/178 (46,6)	44/83 (53,0)	0,88 [0,68; 1,14]	0,77 [0,46; 1,31]	-6,38 [-19,38; 6,62]
0,355					
Nein	71/122 (58,2)	24/62 (38,7)	1,50 [1,06; 2,13]	2,20 [1,18; 4,12]	19,49 [4,53; 34,44]
0,013					
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numerical Rating Scale; OECD: Organisation for Economic Cooperation and Development; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert^a					
AP = 0 (Schmerzfreiheit)					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,007)					
Asiatisch	39/100 (39,0)	6/56 (10,7)	3,64 [1,64; 8,06]	5,33 [2,09; 13,60]	28,29 [15,76; 40,82]
<0,001					
Andere	3/13 (23,1)	4/7 (57,1)	0,40 [0,12; 1,32]	0,23 [0,03; 1,62]	-34,07 [-77,29; 9,16]
0,174					
Kaukasisch	32/180 (17,8)	13/82 (15,9)	1,12 [0,62; 2,02]	1,15 [0,57; 2,32]	1,92 [-7,76; 11,60]
0,860					
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,006)					
Europa	20/114 (17,5)	6/50 (12,0)	1,46 [0,63; 3,42]	1,56 [0,59; 4,16]	5,54 [-5,85; 16,94]
0,488					
Nordamerika	10/54 (18,5)	9/26 (34,6)	0,53 [0,25; 1,15]	0,43 [0,15; 1,24]	-16,10 [-37,11; 4,92]
0,160					
Andere	46/132 (34,8)	8/69 (11,6)	3,01 [1,50; 6,00]	4,08 [1,80; 9,25]	23,25 [12,16; 34,35]
<0,001					
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,004)					
Asien	40/105 (38,1)	5/56 (8,9)	4,27 [1,79; 10,20]	6,28 [2,31; 17,05]	29,17 [17,25; 41,09]
<0,001					
Zentralamerika oder Südamerika	5/24 (20,8)	3/13 (23,1)	0,90 [0,26; 3,19]	0,88 [0,17; 4,45]	-2,24 [-30,32; 25,84]
1,000					

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Europa and rest- liche Welt	21/117 (17,9)	6/50 (12,0)	1,50 [0,64; 3,48]	1,60 [0,61; 4,25]	5,95 [-5,43; 17,33]
			0,491		
Nordamerika	10/54 (18,5)	9/26 (34,6)	0,53 [0,25; 1,15]	0,43 [0,15; 1,24]	-16,10 [-37,11; 4,92]
			0,160		
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,041)					
≤10	34/145 (23,4)	13/58 (22,4)	1,05 [0,60; 1,83]	1,06 [0,51; 2,19]	1,03 [-11,72; 13,79]
			1,000		
>10	42/154 (27,3)	10/87 (11,5)	2,37 [1,25; 4,49]	2,89 [1,37; 6,10]	15,78 [6,06; 25,49]
			0,005		
Verbesserung der abdominellen Schmerzen um mindestens 0,45 Punkte					
Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,038)					
<2	46/72 (63,9)	16/48 (33,3)	1,92 [1,24; 2,96]	3,54 [1,64; 7,63]	30,56 [13,21; 47,90]
			0,001		
≥2	168/226 (74,3)	68/97 (70,1)	1,06 [0,91; 1,23]	1,24 [0,73; 2,09]	4,23 [-6,51; 14,98]
			0,494		
AP: Abdominal Pain; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomi- sierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Depressionen – QIDS-SR16 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Endpunkt Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Verbesserung des QIDS-SR16-Gesamtscores um mindestens 4,05 Punkte					
Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,038)					
Ja	17/66 (25,8)	2/39 (5,1)	5,02 [1,23; 20,59]	6,42 [1,40; 29,53]	20,63 [8,01; 33,25]
				0,008	
Nein	52/234 (22,2)	22/106 (20,8)	1,07 [0,69; 1,67]	1,09 [0,62; 1,91]	1,47 [-7,91; 10,85]
				0,887	
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten mit EIM zu Baseline)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Abklingen aller EIM^b					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,028)					
Männlich	15/28 (53,6)	11/16 (68,8)	0,78 [0,48; 1,26]	0,52 [0,14; 1,91]	-15,18 [-44,45; 14,10]
			0,361		
Weiblich	28/45 (62,2)	6/21 (28,6)	2,18 [1,07; 4,45]	4,12 [1,34; 12,65]	33,65 [9,69; 57,61]
			0,017		

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie					
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: 0,021)					
Männlich	11/23 (47,8)	11/15 (73,3)	0,65 [0,39; 1,10]	0,33 [0,08; 1,36]	-25,51 [-55,80; 4,78]
			0,182		
Weiblich	22/39 (56,4)	5/19 (26,3)	2,14 [0,96; 4,78]	3,62 [1,09; 12,05]	30,09 [4,91; 55,28]
			0,049		
EIM: Extraintestinale Manifestation; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
b: Definiert als Abklingen aller EIM bei Patienten mit EIM zu Baseline in den Kategorien: a. Arthralgie, Arthritis, b. Iritis, Uveitis, c. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Gesundheitszustand

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGRS aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
Verbesserung des PGRS-Scores um mindestens 1 Punkt					
Fäkales Calprotectin zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,005)					
≤250	17/38 (44,7)	12/15 (80,0)	0,56 [0,36; 0,86]	0,20 [0,05; 0,84]	-35,26 [-60,95; -9,58]
			0,031		
>250	150/208 (72,1)	53/93 (57,0)	1,27 [1,04; 1,54]	1,95 [1,17; 3,25]	15,13 [3,36; 26,89]
			0,012		

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
C-reaktives Protein zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,031)					
≤10	90/145 (62,1)	39/58 (67,2)	0,92 [0,74; 1,15]	0,80 [0,42; 1,52]	-5,17 [-19,60; 9,26]
			0,522		
>10	113/154 (73,4)	49/87 (56,3)	1,30 [1,06; 1,60]	2,14 [1,23; 3,72]	17,05 [4,51; 29,60]
			0,010		
SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,049)					
<12	87/143 (60,8)	42/66 (63,6)	0,96 [0,76; 1,20]	0,89 [0,49; 1,62]	-2,80 [-16,89; 11,30]
			0,760		
≥12	116/157 (73,9)	46/79 (58,2)	1,27 [1,03; 1,56]	2,03 [1,15; 3,59]	15,66 [2,79; 28,52]
			0,017		
CD: Crohn’s Disease; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PGRS: Patient Global Rating of Severity; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - PGIC aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert^a					
Jegliche Verbesserung: Erreichen eines Wertes von 1 oder 2 oder 3 des PGIC-Scores					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,043)					
Asiatisch	83/100 (83,0)	35/56 (62,5)	1,33 [1,06; 1,66]	2,93 [1,38; 6,21]	20,50 [5,84; 35,16]
			0,006		

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Andere	9/13 (69,2)	6/7 (85,7)	0,81 [0,50; 1,29]	0,38 [0,03; 4,23]	-16,48 [-52,56; 19,59]
			0,613		
Kaukasisch	135/180 (75,0)	63/82 (76,8)	0,98 [0,84; 1,13]	0,90 [0,49; 1,67]	-1,83 [-12,94; 9,28]
			0,877		
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,019)					
Europa	88/114 (77,2)	39/50 (78,0)	0,99 [0,83; 1,18]	0,95 [0,43; 2,12]	-0,81 [-14,63; 13,02]
			1,000		
Nordamerika	37/54 (68,5)	22/26 (84,6)	0,81 [0,63; 1,03]	0,40 [0,12; 1,33]	-16,10 [-34,69; 2,50]
			0,177		
Andere	107/132 (81,1)	43/69 (62,3)	1,30 [1,06; 1,59]	2,59 [1,35; 4,97]	18,74 [5,50; 31,99]
			0,006		
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,029)					
Asien	86/105 (81,9)	34/56 (60,7)	1,35 [1,07; 1,70]	2,93 [1,41; 6,08]	21,19 [6,43; 35,95]
			0,004		
Zentralamerika oder Südamerika	20/24 (83,3)	9/13 (69,2)	1,20 [0,80; 1,80]	2,22 [0,45; 10,94]	14,10 [-15,08; 43,29]
			0,413		
Europa and rest- liche Welt	89/117 (76,1)	39/50 (78,0)	0,98 [0,82; 1,17]	0,90 [0,41; 1,98]	-1,93 [-15,77; 11,91]
			0,844		
Nordamerika	37/54 (68,5)	22/26 (84,6)	0,81 [0,63; 1,03]	0,40 [0,12; 1,33]	-16,10 [-34,69; 2,50]
			0,177		

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Fäkales Calprotectin zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,019)					
≤250	24/38 (63,2)	13/15 (86,7)	0,73 [0,53; 1,00]	0,26 [0,05; 1,34]	-23,51 [-46,56; -0,46]
			0,112		
>250	166/208 (79,8)	60/93 (64,5)	1,24 [1,05; 1,46]	2,17 [1,26; 3,74]	15,29 [4,14; 26,44]
			0,006		
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand - WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population, Patienten, die zu Baseline berufstätig waren)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Abnahme der Beeinträchtigungen der Aktivität im Alltag um mindestens 15 %					
Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,027)					
Ja	19/35 (54,3)	16/20 (80,0)	0,68 [0,47; 0,99]	0,30 [0,08; 1,07]	-25,71 [-49,79; -1,64]
			0,082		
Nein	80/138 (58,0)	27/60 (45,0)	1,29 [0,94; 1,76]	1,69 [0,92; 3,10]	12,97 [-2,07; 28,01]
			0,121		

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
Verbesserung des Allgemeinbefindens um mindestens 0,6 Punkte					
SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,040)					
<12	89/143 (62,2)	41/66 (62,1)	1,00 [0,80; 1,26]	1,00 [0,55; 1,83]	0,12 [-14,03; 14,26]
1,000					
≥12	116/157 (73,9)	43/79 (54,4)	1,36 [1,09; 1,70]	2,37 [1,34; 4,18]	19,45 [6,50; 32,41]
0,003					
CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; GWB: General Well-Being; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SES: Simple Endoscopy Score. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
Subgruppe	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
Verbesserung des IBDQ-Gesamtscores um mindestens 28,8 Punkte					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,004)					
Asiatisch	65/100 (65,0)	22/56 (39,3)	1,65 [1,16; 2,36]	2,87 [1,46; 5,64]	25,71 [9,87; 41,56]
			0,002		
Andere	8/13 (61,5)	5/7 (71,4)	0,86 [0,46; 1,63]	0,64 [0,09; 4,66]	-9,89 [-52,54; 32,76]
			1,000		
Kaukasisch	89/180 (49,4)	48/82 (58,5)	0,84 [0,67; 1,07]	0,69 [0,41; 1,17]	-9,09 [-22,02; 3,83]
			0,184		
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,003)					
Europa	55/114 (48,2)	32/50 (64,0)	0,75 [0,57; 1,00]	0,52 [0,26; 1,04]	-15,75 [-31,91; 0,41]
			0,089		
Nordamerika	31/54 (57,4)	16/26 (61,5)	0,93 [0,64; 1,37]	0,84 [0,32; 2,19]	-4,13 [-27,01; 18,75]
			0,811		
Andere	81/132 (61,4)	27/69 (39,1)	1,57 [1,13; 2,17]	2,47 [1,36; 4,49]	22,23 [8,03; 36,43]
			0,003		
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,005)					
Asien	66/105 (62,9)	21/56 (37,5)	1,68 [1,16; 2,42]	2,82 [1,44; 5,51]	25,36 [9,67; 41,05]
			0,003		
Zentralamerika oder Südamerika	14/24 (58,3)	6/13 (46,2)	1,26 [0,64; 2,49]	1,63 [0,42; 6,36]	12,18 [-21,34; 45,70]
			0,512		

	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
Subgruppe	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
Europa and restliche Welt	56/117 (47,9)	32/50 (64,0)	0,75 [0,56; 0,99]	0,52 [0,26; 1,02]	-16,14 [-32,23; -0,04]
			0,064		
Nordamerika	31/54 (57,4)	16/26 (61,5)	0,93 [0,64; 1,37]	0,84 [0,32; 2,19]	-4,13 [-27,01; 18,75]
			0,811		
OECD-Mitgliedstaat (p-Wert des Interaktionstests: 0,048)					
Ja	95/178 (53,4)	48/83 (57,8)	0,92 [0,73; 1,16]	0,83 [0,49; 1,41]	-4,46 [-17,37; 8,45]
			0,508		
Nein	72/122 (59,0)	27/62 (43,5)	1,36 [0,98; 1,87]	1,87 [1,01; 3,46]	15,47 [0,35; 30,58]
			0,060		
Verbesserung des IBDQ-Subscores Emotionale Funktion um mindestens 10,8 Punkte					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,005)					
Asiatisch	53/100 (53,0)	17/56 (30,4)	1,75 [1,13; 2,70]	2,59 [1,30; 5,17]	22,64 [7,13; 38,16]
			0,007		
Andere	7/13 (53,8)	4/7 (57,1)	0,94 [0,42; 2,13]	0,88 [0,14; 5,58]	-3,30 [-48,89; 42,29]
			1,000		
Kaukasisch	77/180 (42,8)	45/82 (54,9)	0,78 [0,60; 1,01]	0,61 [0,36; 1,04]	-12,10 [-25,07; 0,87]
			0,083		
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,017)					
Europa	46/114 (40,4)	28/50 (56,0)	0,72 [0,52; 1,00]	0,53 [0,27; 1,04]	-15,65 [-32,09; 0,80]
			0,088		
Nordamerika	30/54 (55,6)	15/26 (57,7)	0,96 [0,64; 1,45]	0,92 [0,36; 2,36]	-2,14 [-25,29; 21,02]
			1,000		

	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
Subgruppe	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
			p-Wert ^a		
Andere	66/132 (50,0)	23/69 (33,3)	1,50 [1,03; 2,18]	2,00 [1,09; 3,67]	16,67 [2,65; 30,68]
			0,026		
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,012)					
Asien	54/105 (51,4)	16/56 (28,6)	1,80 [1,14; 2,83]	2,65 [1,32; 5,30]	22,86 [7,65; 38,07]
			0,007		
Zentralamerika oder Südamerika	12/24 (50,0)	7/13 (53,8)	0,93 [0,49; 1,77]	0,86 [0,22; 3,31]	-3,85 [-37,53; 29,84]
			1,000		
Europa andrest- liche Welt	46/117 (39,3)	28/50 (56,0)	0,70 [0,50; 0,98]	0,51 [0,26; 1,00]	-16,68 [-33,04; -0,32]
			0,061		
Nordamerika	30/54 (55,6)	15/26 (57,7)	0,96 [0,64; 1,45]	0,92 [0,36; 2,36]	-2,14 [-25,29; 21,02]
			1,000		
Verbesserung des IBDQ-Subscores Sozialfunktion um mindestens 4,5 Punkte					
Geografische Region Gruppe 1 (p-Wert des Interaktionstests: 0,015)					
Europa	56/114 (49,1)	30/50 (60,0)	0,82 [0,61; 1,10]	0,64 [0,33; 1,26]	-10,88 [-27,27; 5,51]
			0,236		
Nordamerika	29/54 (53,7)	18/26 (69,2)	0,78 [0,54; 1,11]	0,52 [0,19; 1,39]	-15,53 [-37,70; 6,64]
			0,230		
Andere	76/132 (57,6)	28/69 (40,6)	1,42 [1,03; 1,96]	1,99 [1,10; 3,59]	17,00 [2,67; 31,33]
			0,026		

	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
Subgruppe	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
p-Wert ^a					
Geografische Region Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,033)					
Asien	61/105 (58,1)	23/56 (41,1)	1,41 [0,99; 2,01]	1,99 [1,03; 3,84]	17,02 [1,05; 33,00]
0,047					
Zentralamerika oder Südamerika	14/24 (58,3)	5/13 (38,5)	1,52 [0,70; 3,26]	2,24 [0,56; 8,91]	19,87 [-13,12; 52,86]
0,313					
Europa and rest- liche Welt	57/117 (48,7)	30/50 (60,0)	0,81 [0,61; 1,09]	0,63 [0,32; 1,24]	-11,28 [-27,60; 5,04]
0,236					
Nordamerika	29/54 (53,7)	18/26 (69,2)	0,78 [0,54; 1,11]	0,52 [0,19; 1,39]	-15,53 [-37,70; 6,64]
0,230					
Vorheriges Versagen auf eine Anti-Integrin-Therapie (p-Wert des Interaktionstests: 0,032)					
Ja	35/71 (49,3)	21/31 (67,7)	0,73 [0,52; 1,02]	0,46 [0,19; 1,12]	-18,45 [-38,60; 1,70]
0,129					
Nein	126/229 (55,0)	55/114 (48,2)	1,14 [0,91; 1,43]	1,31 [0,84; 2,06]	6,78 [-4,43; 17,99]
0,252					
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OECD: Organisation for Economic Cooperation and Development; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B (ITT-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
Verbesserung des SF-36 PCS-Scores um mindestens 9,4 Punkte					
Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionstests: 0,025)					
Asia tisch	53/100 (53,0)	19/56 (33,9)	1,56 [1,04; 2,35]	2,20 [1,11; 4,33]	19,07 [3,28; 34,87]
			0,029		
Andere	6/13 (46,2)	5/7 (71,4)	0,65 [0,30; 1,37]	0,34 [0,05; 2,46]	-25,27 [-68,34; 17,79]
			0,374		
Kaukasisch	65/180 (36,1)	36/82 (43,9)	0,82 [0,60; 1,12]	0,72 [0,42; 1,23]	-7,79 [-20,62; 5,04]
			0,274		
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Sicherheit

UE Gesamtraten

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B: Schwer (Safety-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Alter Gruppe 2 (p-Wert des Interaktionstests: 0,032)					
<40 Jahre	24/202 (11,9)	4/91 (4,4)	2,70 [0,97; 7,56]	2,93 [0,99; 8,71]	7,49 [1,35; 13,62]
			0,053		

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
	p-Wert ^a				
≥40 Jahre	10/97 (10,3)	9/54 (16,7)	0,62 [0,27; 1,43]	0,57 [0,22; 1,52]	-6,36 [-17,99; 5,28]
			0,308		
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					
Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE Gesamtraten aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B: Schwerwiegend (Safety-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
	p-Wert ^a				
Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika (p-Wert des Interaktions-tests: 0,045)					
Ja	40/279 (14,3)	16/140 (11,4)	1,25 [0,73; 2,16]	1,30 [0,70; 2,41]	2,91 [-3,78; 9,59]
			0,450		
Nein	3/20 (15,0)	3/5 (60,0)	0,25 [0,07; 0,89]	0,12 [0,01; 1,03]	-45,00 [-90,70; 0,70]
			0,070		
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					
Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt.					
RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald.					
a: Exakter Test nach Fisher.					
Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse für den Endpunkt UESI Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie aus RCT VIVID-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation B: Jeglicher Schweregrad (Safety-Population)

Subgruppe	Mirikizumab	Ustekinumab	Mirikizumab vs. Ustekinumab		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]
Durchschnittliche abdominelle Schmerzen zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: 0,039)					
<2	17/72 (23,6)	4/48 (8,3)	2,83 [1,02; 7,91]	3,40 [1,07; 10,84]	15,28 [2,73; 27,82]
				0,048	
≥2	21/226 (9,3)	11/97 (11,3)	0,82 [0,41; 1,63]	0,80 [0,37; 1,73]	-2,05 [-9,41; 5,31]
				0,549	
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse Patienten mit mehrfachen Ereignissen wurden innerhalb eines Endpunkts nur einmal gezählt. RR, OR, und RD basierend auf einem unstratifizierten Mantel-Haenszel-Ansatz. 95%-KI basierend auf Wald. a: Exakter Test nach Fisher. Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie wurden anhand der folgenden SMQ (enge Suche oder Algorithmus) identifiziert: Anaphylaktische Reaktion; Angioödem; Hypersensibilität. Datenschnitt: 4. Oktober 2023					

4.3.1.3.2.3 Ergebnisbeschreibung Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen nach den in Abschnitt 4.2.5.5 angeführten Merkmalen wurden für sämtliche Analysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (siehe Tabelle 4-119). Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ von einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art auszugehen, das heißt eine Nullhypothese (hier: kein Interaktionseffekt) fälschlicherweise abzulehnen und auf einen Interaktionseffekt zu schließen. Die Anzahl der Subgruppenanalysen, die einen Interaktionstest mit $p<0,05$ hatten, war im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl.

Für einige Wirksamkeitsendpunkte in Teilpopulation B gibt es Hinweise, dass der Behandlungseffekt von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei Patienten asiatischer Abstammung bzw. aus Ländern außerhalb von Europa und Nordamerika (insbesondere Asien) größer sein könnte. Allerdings weisen diese Merkmale starke Überschneidungen auf und können nicht

unabhängig voneinander betrachtet werden. Insgesamt zeigt sich der Behandlungseffekt von Mirikizumab über die Subgruppen hinweg stabiler als der von Ustekinumab.

Im Ustekinumab Arm fällt hingegen eine hohe Variabilität der Effektschätzer zwischen den Subgruppen auf, die auf die kleinen Fallzahlen (z.B. Asiaten und Patienten aus Asien: n=56) zurückzuführen ist. Dies führt zu inkonsistenten Schätzern und erschwert belastbare Aussagen. In Teilpopulation A zeigte sich zudem lediglich bei einem Endpunkt (PGIC) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Abstammung/ethnische Zugehörigkeit“. Dies spricht gegen eine systematische Effektmodifikation.

Gesamtschau der Ergebnisse

In der Gesamtschau ist somit nicht davon auszugehen, dass es sich bei den Effektmodifikationen und Unterschieden innerhalb der Subgruppen um tatsächliche Signale handelt. Die Ableitung des Zusatznutzens kann daher für die Gesamtpopulation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgen.

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
VIVID-1 (NCT03926130)	[13]	ClinicalTrials.gov: NCT03926130 [109] EUCTR: 2018-004614-18 [110]	[111]

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 4-161: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene 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 0.**

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

Tabelle 4-162: 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 4-163: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-165: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
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 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 4-166: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-167: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-168: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-169: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 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 4-170: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-171: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten

aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Da die vorliegende Nutzenbewertung für beide Teilpopulationen auf den Ergebnissen der VID-1 Studie basiert und sich die Verzerrungsaspekte zwischen den Teilpopulationen nicht unterscheiden (siehe Anhang 4-F), wird die Aussagekraft der Nachweise nachfolgend für beide Populationen gemeinsam beurteilt.

Die vorliegend betrachtete Zulassungsstudie VIVID-1 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Parallelarmstudie der Phase III im Double-Dummy-Design. Somit entspricht die VIVID-1 Studie der Evidenzstufe 1b gemäß Verfo des G-BA [6]. Die Methodik der Studie entspricht internationalen Standards evidenzbasierter Medizin und wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden geplant und durchgeführt.

In die VIVID-1 Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn eingeschlossen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen hatten, nicht mehr darauf ansprachen oder eine Unverträglichkeit gezeigt hatten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der VIVID-1 Studie wird in beiden Teilpopulationen Mirikizumab mit Ustekinumab verglichen, eine der vom G-BA bestimmten ZVT. Da Ustekinumab in der VIVID-1 Studie durch das 8-wöchige Dosierungsschema (s.c.) in fachinformationskonformer maximaler Dosierung verabreicht wurde, ist insgesamt von einer konservativen Schätzung des Nutzens von Mirikizumab auszugehen. Dieses Dosierungsschema wurde bereits in einem früheren Verfahren im gleichen Indikationsgebiet vom G-BA akzeptiert [25]. Die Aussagesicherheit der VIVID-1 Studie wird dadurch nicht eingeschränkt, es ergeben sich lediglich Unsicherheiten für den Endpunkt Sicherheit (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.7). Das Verzerrungspotenzial der VIVID-1 Studie wird als niedrig eingeschätzt (siehe 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 (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Alle vorliegend betrachteten Endpunkte wurden adäquat operationalisiert, sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte, ausgenommen EIM, Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) und Sicherheit, als niedrig bewertet (siehe Anhang 4-F). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) bestätigen die Robustheit der Ergebnisse.

Die prädefinierten Subgruppenanalysen ergaben in der Gesamtsicht insgesamt homogene und konsistente Ergebnisse. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei den Effektmodifikationen und Unterschieden innerhalb der Subgruppen nicht um tatsächliche Signale handelt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.3).

Die VIVID-1 Studie wurde mehrheitlich in OECD-Ländern durchgeführt, wobei die Patientenpopulation größtenteils kaukasischer Abstammung war (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.8). Insgesamt ist von einer Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotential (siehe Anhang 4-F) die Ableitung von „Hinweisen“ zu. Für die Endpunkte EIM, Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) und Sicherheit können bei hohem Verzerrungspotential „Anhaltspunkte“ abgeleitet werden.

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 Zulassung des spezifischen Interleukin (IL)-23-Inhibitors Mirikizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen.

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, welche zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zählt. Die Pathogenese ist bislang noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass ein komplexes Zusammenspiel zwischen genetischer Suszeptibilität, Umweltfaktoren und einem veränderten Mikrobiom ursächlich für die Erkrankung ist. Diese Faktoren führen zu Barrierestörungen an gastrointestinalen Grenzflächen und einer dadurch bedingten exzessiven Aktivierung des mukosalen Immunsystems, wobei dysregulierte Antworten der angeborenen und erworbenen Immunabwehr auftreten [122, 128–130].

Die Symptome der Erkrankung treten im Allgemeinen schubförmig remittierend auf. Die Manifestation eines akuten Schubs kann plötzlich erfolgen, bei manchen Patienten zeigt sich aber auch eine langsame, kontinuierliche Verschlechterung des Gesundheitszustands. Unbehandelt weist die Erkrankung einen progressiven Charakter auf, wodurch es zu strukturellen Schädigungen des Darms mit fortschreitendem Verlust intestinaler Funktionen und Beeinträchtigungen der Patienten kommt. Typisch für Morbus Crohn ist ein heterogenes Bild unterschiedlicher Phänotypen, sowohl das Befallsmuster als auch das Ausmaß des Befalls variieren dabei stark. Prinzipiell können alle Abschnitte des Magen-Darm-Trakts vom Mund bis zum Anus in unterschiedlicher Kombination betroffen sein, die Entzündungen treten jedoch am häufigsten im Bereich des terminalen Ileums und Kolons auf. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise als transmurale Inflammation mit einem diskontinuierlichen Befallsmuster, d.h. es wechseln sich entzündlich veränderte und normale Abschnitte ab [8, 122, 130]. Darmwand-überschreitende Entzündungen können Adhäsionen von Darmschlingen (Konglomerattumorbildung) sowie Fisteln und Abszesse zur Folge haben. Insbesondere die Bildung anorektaler Fisteln ist charakteristisch für Morbus Crohn [122]. Die meisten Patienten weisen bei der Diagnose einen inflammatorischen Phänotyp der Erkrankung auf und nur etwa 20% der Patienten zeigen bereits initial Darmschädigungen wie Strikturen, Fisteln oder Abszesse. Im Lauf der Zeit sind jedoch etwa die Hälfte der Patienten von solchen Darmschädigungen betroffen und diese führen nicht selten zu chirurgischen Eingriffen [131, 132]. Subklinische Entzündungen, die oftmals auch während Phasen einer klinischen Remission persistieren, sind ursächlich für die Entwicklung dieser Komplikationen [130].

Die Symptomatik der Erkrankung ist für die Patienten besonders belastend und wirkt sich auf nahezu alle Lebensbereiche aus. Zu den häufigsten und gleichzeitig belastendsten körperlichen Symptomen zählen abdominelle Schmerzen/Bauchkrämpfe und imperativer Stuhldrang [25]. Da die Erkrankung häufig bereits in jungen Jahren auftritt, müssen die Patienten lernen, mit der oftmals schweren Symptomatik, die sich über Jahre erstrecken kann, adäquat umzugehen und ihr Leben danach auszurichten. Während abdominelle Schmerzen von Patienten und Ärzten gleichermaßen als sehr unangenehm wahrgenommen bzw. eingeschätzt werden, wird das Ausmaß der Belastung durch den imperativen Stuhldrang von Ärzten unterschätzt [25]. Die Bedeutung der Einschränkungen von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wird dadurch deutlich, dass im Rahmen der Aktualisierung der STRIDE Empfehlungen die Normalisierung der Lebensqualität und die Abwesenheit von Beeinträchtigungen als langfristige Therapieziele neu aufgenommen wurden [23]. Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen haben sich in den vergangenen Jahren stark weiterentwickelt. Fortschrittliche Therapien weisen ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil auf als die schon länger auf dem Markt erhältlichen Immunmodulatoren, und haben diese dementsprechend in den Hintergrund treten lassen [129]. Trotz der Verfügbarkeit einiger Behandlungsmöglichkeiten besteht weiterhin ein hoher Bedarf an therapeutischen Alternativen. Bislang erreichen nur etwa 30-60% der Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen überhaupt eine Remission und diese kann häufig auch stabil aufrechterhalten werden [133].

Eine Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten und dadurch bedingte Verbesserung der Behandlungskonzepte ist elementar, um das langfristige Erreichen geltender Therapieziele zu

ermöglichen [8]. Vor diesem Hintergrund ist ein umfassendes Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten essenziell, welches verschiedene Wirkmechanismen und Wirkstoffe beinhaltet. Unterschiedliche Behandlungsoptionen erlauben es, den Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen, so dass eine Normalisierung der Lebensqualität sowie Abwesenheit von Beeinträchtigungen erreicht werden kann und idealerweise auch eine tiefe Remission erzielt werden kann, so dass strukturelle Schleimhautschäden so gering wie möglich gehalten werden.

Mit der Zulassung von Mirikizumab steht erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, nun eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung, welche eine gute Wirksamkeit vorweist. Im Hinblick auf außerordentlich belastende Symptome zeigt Mirikizumab signifikante Vorteile gegenüber der ZVT. Darüber hinaus bietet Mirikizumab ein günstiges Sicherheitsprofil.

Zur Nutzenbewertung wird die VIVID-1 Studie herangezogen. Die VIVID-1 Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte Parallelarmstudie der Phase III im Double-Dummy-Design. In die VIVID-1 Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn eingeschlossen, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen hatten, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gezeigt hatten. In der VIVID-1 Studie wird in beiden Teilpopulationen Mirikizumab gegen Ustekinumab verglichen, einer der vom G-BA bestimmten ZVT.

Die VIVID-1 Studie entspricht der Evidenzstufe 1b gemäß VerfO des G-BA [6] und bietet eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Durchführung der VIVID-1 Studie erfolgte mehrheitlich in OECD-Ländern, wobei die Patientenpopulation größtenteils kaukasischer Abstammung war. Insgesamt ist von einer Übertragbarkeit der vorgelegten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird anhand der Ergebnisse der VIVID-1 Studie folgendermaßen klassifiziert:

- Hinweis: Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0,05$)
- Anhaltspunkt: Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0,05$)

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. Die

Beschreibung des Zusatznutzens erfolgt daher nachfolgend getrennt für die beiden Teilpopulationen.

Teilpopulation A

In Tabelle 4-172 werden die Ergebnisse der VIVID-1 Studie und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab bei Teilpopulation A zusammengefasst.

Tabelle 4-172: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation A aus der RCT VIVID-1

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Mortalität		
Todesfälle	n.b.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Morbidität		
Klinische Remission		
Klinische Remission – PRO2	1,08 [0,90; 1,29]; 0,411	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	1,04 [0,84; 1,29]; 0,691	
Symptomatik		
Darmsymptome – IBDQ: Verbesserung um ≥9 Punkte ^b	1,02 [0,89; 1,16]; 0,774	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Systemische Symptome - IBDQ: Verbesserung um ≥4,5 Punkte ^b	0,98 [0,84; 1,14]; 0,769	
Stuhlfrequenz – CDAI-SF: Verbesserung um ≥15%	1,01 [0,91; 1,12]; 0,907	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS		
Remission des imperativen Stuhldrangs (≤2 Punkte)	1,06 [0,83; 1,35]; 0,629	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung um ≥3 Punkte	1,11 [0,91; 1,34]; 0,291	
Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP:		
AP = 0 (Schmerzfreiheit)	1,19 [0,83; 1,73]; 0,339	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung um ≥0,45 Punkte ^b	0,94 [0,83; 1,05]; 0,273	
Fatigue – FACIT-Fatigue:		
Verbesserung um ≥8 Punkte	0,93 [0,75; 1,14]; 0,490	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Verbesserung um ≥9 Punkte	0,97 [0,77; 1,21]; 0,783	
Depressionen – QIDS-SR16: Verbesserung um ≥4,05 Punkte ^b	0,87 [0,62; 1,23]; 0,438	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Extraintestinale Manifestationen:		
Abklingen aller EIM	0,87 [0,63; 1,19]; 0,392	

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Abklingen der EIM Arthri- tis/Arthralgie	0,89 [0,61; 1,28]; 0,519	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥15 Punkte	0,94 [0,79; 1,12]; 0,499	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Gesundheitszustand – PGRS: Verbesserung um ≥1 Punkt	1,11 [0,97; 1,28]; 0,118	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Gesundheitszustand – PGIC: Jegliche Verbesserung (Score 1-3)	0,94 [0,86; 1,02]; 0,149	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Gesundheitszustand - WPAI-CD (Akti- vitätsbeeinträchtigung): Abnahme um ≥15% ^b	1,04 [0,85; 1,28]; 0,690	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Allgemeinbefinden – CDAI-GWB: Verbesserung um ≥0,6 Punkte ^b	1,06 [0,93; 1,21]; 0,372	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen		
Morbus Crohn-assoziierte Operationen	6,46 [0,37; >100]; 0,185	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Fisteln: Verschluss aller drainierenden Hautfisteln	1,04 [0,31; 3,44]; 0,950	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ:		
Gesamtscore: Verbesserung um ≥28,8 Punkte ^b	1,03 [0,89; 1,20]; 0,659	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
Emotionale Funktion: Verbesserung um ≥10,8 Punkte ^b	1,01 [0,85; 1,20]; 0,888	
Sozialfunktion: Verbesserung um ≥4,5 Punkte ^b	0,96 [0,83; 1,10]; 0,536	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36		
SF-36 PCS: Verbesserung um ≥9,4 Punkte ^b	1,05 [0,85; 1,29]; 0,656	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen
SF-36 MCS: Verbesserung um ≥9,6 Punkte ^b	0,92 [0,70; 1,22]; 0,581	
Sicherheit		
UE Gesamtrafen:		
Jeglicher Schweregrad ^c	1,03 [0,92; 1,15]; 0,666	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen / Kein Schaden
Nicht schwer	1,02 [0,89; 1,17]; 0,762	
Schwer	1,08 [0,54; 2,15]; 1,000	
Schwerwiegend ^d	0,78 [0,41; 1,48]; 0,465	

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
UE, die zum Abbruch der Studien- behandlung führten	2,48 [0,86; 7,13]; 0,117	Zusatznutzen nicht nach- gewiesen / Kein Schaden
UESI ^e	- ^f	
AP: Abdominal Pain; CDAI-AP: Crohn's Disease Activity Index-Abdominal Pain; CDAI-GWB: Crohn's Disease Activity Index-General Well-Being; CDAI-SF: Crohn's Disease Activity Index–Stool Frequency; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Function-al Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n.b.: Nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items); RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease a: Bis auf die Endpunkte Todesfälle, Morbus Crohn-assoziierte Operationen und Sicherheit, bei denen keine Imputation fehlender Werte vorgenommen wurde, ist jeweils das Ergebnis der NRI-Analyse dargestellt. b: Der Schwellenwert entspricht mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments. c: Ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können d: Einschließlich Nicht-TEAEs. e: Zu den UESI zählten: Hepatische Ereignisse; Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen; Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie; Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle; kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse; Malignität; Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten f: Es traten keine Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied auf, daher wird an dieser Stelle auf die Darstellung aller Daten verzichtet.		

Mortalität

Während der Behandlungsphase hat sich ein Todesfall (0,6%) aufgrund einer Sepsis in der Behandlungsgruppe Ustekinumab ereignet. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

Morbidität

Klinische Remission

Klinische Remission – PRO2

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,90; 1,29]; p=0,411).

Somit ist für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,84; 1,29]; p=0,691).

Somit ist für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Symptomatik**Darm- und systemische Symptome – IBDQ**

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Darmsymptome um mindestens 15%, entsprechend 9 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,02 [0,89; 1,16]; p=0,774)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten systemischen Symptome um mindestens 15%, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,98 [0,84; 1,14]; p=0,769)

Somit ist für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome – IBDQ bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Stuhlfrequenz – CDAI-SF

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Stuhlfrequenz nach CDAI-SF kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,01 [0,91; 1,12]; p=0,907).

Somit ist für den Endpunkt Stuhlfrequenz – CDAI-SF bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt imperativer Stuhldrang nach Urgency NRS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten, die eine Remission des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs (≤ 2 Punkte gemäß Urgency-NRS) erreichten (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,06 [0,83; 1,35]; p=0,629)

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte gemäß Urgency-NRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,91; 1,34]; p=0,291)

Somit ist für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt abdominelle Schmerzen nach CDAI-AP kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten, die Schmerzfreiheit erreichten, entsprechend AP = 0 gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,19 [0,83; 1,73]; p=0,339)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominellen Schmerzen um mindestens 15%, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,94 [0,83; 1,05]; p=0,273).

Somit ist für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Fatigue – FACIT-Fatigue

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fatigue nach FACIT-Fatigue kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 8 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,93 [0,75; 1,14]; p=0,490)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 9 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,97 [0,77; 1,21]; p=0,783)

Insgesamt ist für den Endpunkt Fatigue – FACIT-Fatigue bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Depressionen – QIDS-SR16

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Depressionen nach QIDS-SR16 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Depressionen um mindestens 15%, entsprechend 4,05 Punkte gemäß QIDS-SR16 (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,87 [0,62; 1,23]; p=0,438)

Somit ist für den Endpunkt Depressionen – QIDS-SR16 bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Extraintestinale Manifestationen

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) bei Patienten mit EIM zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Abklingen aller EIM (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,392)
- Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,89 [0,61; 1,28]; p=0,519)

Somit ist für den Endpunkt EIM bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitszustand

Gesundheitszustand – EQ-5D VAS

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens 15%, entsprechend 15 Punkte gemäß EQ-5D VAS (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,94 [0,79; 1,12]; p=0,499)

Insgesamt ist für den Endpunkt Gesundheitszustand – EQ-5D VAS bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitszustand - PGRS

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGRS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens einen Punkt gemäß PGRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,97; 1,28]; p=0,118)

Somit ist für den Endpunkt Gesundheitszustand – PGRS bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitszustand - PGIC

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGIC kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands gemäß PGIC (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,94 [0,86; 1,02]; p=0,149)

Somit ist für den Endpunkt Gesundheitszustand – PGIC bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich bei berufstätigen Patienten für den Endpunkt Gesundheitszustand nach WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 1,5 Punkte gemäß WPAI-CD (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,85; 1,28]; p=0,690)

Somit ist für den Endpunkt Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Allgemeinbefinden – CDAI-GWB

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Allgemeinbefinden nach CDAI-GWB kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Allgemeinbefindens um mindestens 15%, entsprechend 0,6 Punkte gemäß CDAI-GWB (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,06 [0,93; 1,21]; p=0,372)

Somit ist für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen

Morbus Crohn-assoziierte Operationen

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 6,46 [0,37; >100]; p=0,185). Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

Somit ist für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Fisteln

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fisteln (Verschluss drainierender Hautfisteln) bei Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline kein

signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,04 [0,31; 3,44]; p=0,950).

Somit ist für den Endpunkt Fisteln bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten krankheitsspezifischen Lebensqualität um mindestens 15%, entsprechend 28,8 Punkte gemäß IBDQ-Gesamtscore (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,03 [0,89; 1,20]; p=0,659)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten emotionalen Funktion um mindestens 15%, entsprechend 10,8 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,01 [0,85; 1,20]; p=0,888)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Sozialfunktion um mindestens 15%, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,96 [0,83; 1,10]; p=0,536)

Somit ist für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten physischen Verfassung um mindestens 9,4 Punkte gemäß der PCS-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,05 [0,85; 1,29]; p=0,656)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten mentalen Verfassung um mindestens 9,6 Punkte gemäß der MCS-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,92 [0,70; 1,22]; p=0,581)

Somit ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Sicherheit

UE Gesamtraten

Bei den Patienten der Teilpopulation A zeigten sich unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UE Gesamtraten (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten).

UESI

Bei Betrachtung der UESI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ist für die Endpunkte UE Gesamtraten und UESI bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen bzw. es zeigt sich kein Schaden.

Fazit

In der Gesamtschau ist bei Teilpopulation A kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber der ZVT Ustekinumab nachgewiesen.

Teilpopulation B

In Tabelle 4-173 werden die Ergebnisse der VIVID-1 Studie und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab bei Teilpopulation B zusammengefasst.

Tabelle 4-173: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bei Teilpopulation B aus der RCT VIVID-1

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Mortalität		
Todesfälle	n.b.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Morbidität		
Klinische Remission		
Klinische Remission – PRO2	1,10 [0,90; 1,36]; 0,341	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2	1,12 [0,87; 1,46]; 0,367	
Symptomatik		
Darmsymptome – IBDQ: Verbesserung um ≥ 9 Punkte ^b	1,06 [0,91; 1,23]; 0,431	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Systemische Symptome - IBDQ: Verbesserung um $\geq 4,5$ Punkte ^b	1,20 [0,98; 1,47]; 0,073	

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Stuhlfrequenz – CDAI-SF: Verbesserung um ≥15%	1,13 [0,99; 1,29]; 0,064	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS		
Remission des imperativen Stuhl- drangs (≤2 Punkte)	1,38 [1,03; 1,85]; 0,024	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hin- weis
Verbesserung um ≥3 Punkte	1,11 [0,90; 1,36]; 0,323	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Abdominelle Schmerzen – CDAI- AP:		
AP = 0 (Schmerzfreiheit)	1,60 [1,05; 2,44]; 0,023	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hin- weis
Verbesserung um ≥0,45 Punkte ^b	1,24 [1,06; 1,45]; 0,004	
Fatigue – FACIT-Fatigue:		
Verbesserung um ≥8 Punkte	1,22 [0,91; 1,62]; 0,170	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Verbesserung um ≥9 Punkte	1,33 [0,96; 1,83]; 0,075	
Depressionen – QIDS-SR16: Verbesserung um ≥4,05 Punkte ^b	1,41 [0,93; 2,14]; 0,101	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Extra intestinale Manifestationen:		
Abklingen aller EIM	1,28 [0,85; 1,93]; 0,197	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Abklingen der EIM Arthri- tis/Arthralgie	1,16 [0,75; 1,80]; 0,490	
Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand – EQ-5D VAS: Verbesserung um ≥15 Punkte ^b	1,20 [0,97; 1,48]; 0,086	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Gesundheitszustand – PGRS: Verbesserung um ≥1 Punkt	1,12 [0,96; 1,31]; 0,125	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Gesundheitszustand – PGIC: Jegliche Verbesserung (Score 1-3)	1,08 [0,96; 1,22]; 0,190	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung): Abnahme um ≥15% ^b	1,09 [0,86; 1,38]; 0,483	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Allgemeinbefinden - CDAI-GWB: Verbesserung um ≥0,6 Punkte ^b	1,19 [1,01; 1,39]; 0,025	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hin- weis

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen		
Morbus Crohn-assoziierte Operatio- nen	0,97 [0,09; 10,57]; 1,000	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Fisteln: Verschluss aller drainieren- den Hautfisteln	1,28 [0,39; 4,26]; 0,693	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ:		
Gesamtscore: Verbesserung um ≥28,8 Punkte ^b	1,08 [0,90; 1,31]; 0,390	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
Emotionale Funktion: Verbesserung um ≥10,8 Punkte ^b	1,05 [0,85; 1,30]; 0,669	
Sozialfunktion: Verbesserung um ≥4,5 Punkte ^b	1,03 [0,86; 1,24]; 0,754	
Gesundheitsbezogene Lebensqualitä t – SF-36		
SF-36 PCS: Verbesserung um ≥9,4 Punkte ^b	1,05 [0,83; 1,33]; 0,669	Zusatznutzen nicht nachge- wiesen
SF-36 MCS: Verbesserung um ≥9,6 Punkte ^b	1,02 [0,72; 1,45]; 0,901	
Sicherheit		
UE Gesamtraten:		Zusatznutzen nicht nachge- wiesen / Kein Schaden
Jeglicher Schweregrad ^c	1,00 [0,92; 1,09]; 1,000	
Nicht schwer	0,97 [0,86; 1,09]; 0,650	
Schwer	1,27 [0,69; 2,33]; 0,512	
Schwerwiegend ^d	1,10 [0,66; 1,81]; 0,772	
UE, die zum Abbruch der Stu- dienbehandlung führten	1,45 [0,48; 4,43]; 0,597	
UESI ^{e,f}		
UESI Infektionen, inklusive op- portunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen		
Jeglicher Schweregrad	0,80 [0,66; 0,97]; 0,033	Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: An- haltspunkt
Nicht schwer	0,79 [0,64; 0,98]; 0,041	
AP: Abdominal Pain; CDAI-AP: Crohn’s Disease Activity Index-Abdominal Pain; CDAI-GWB: Crohn’s Disease Activity Index-General Well-Being; CDAI-SF: Crohn’s Disease Activity Index–Stool Frequency; EIM: Extraintestinale Manifestation; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfiden- zintervall; MCS: Mental Component Summary; n.b.: Nicht berechnet; NRS: Numerical Rating Scale; PCS:		

Nutzendimension Endpunkt	Mirikizumab vs. Ustekinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Physical Component Summary; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGRS: Patient Global Rating of Severity; PRO2: Patient-reported Outcome 2; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report (16 items); RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI-CD: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease a: Bis auf die Endpunkte Todesfälle, Morbus Crohn-assoziierte Operationen und Sicherheit, bei denen keine Imputation fehlender Werte vorgenommen wurde, ist jeweils das Ergebnis der NRI-Analyse dargestellt. b: Der Schwellenwert entspricht mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstrumentes. c: Ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können d: Einschließlich Nicht-TEAEs. e: Zu den UESI zählten: Hepatische Ereignisse; Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen; Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie; Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle; kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse; Malignität; Depression oder suizidale/s Gedanken/Verhalten f: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.		

Mortalität

Es sind in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Klinische Remission

Klinische Remission – PRO2

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,10 [0,90; 1,36]; p=0,341).

Somit ist für den Endpunkt klinische Remission – PRO2 bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission nach PRO2 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,12 [0,87; 1,46]; p=0,367).

Somit ist für den Endpunkt kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2 bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Symptomatik

Darm- und systemische Symptome – IBDQ

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Darmsymptome um mindestens 15%, entsprechend 9 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,06 [0,91; 1,23]; p=0,431)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten systemischen Symptome um mindestens 15%, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,20 [0,98; 1,47]; p=0,073)

Somit ist für den Endpunkt Darm- und systemische Symptome - IBDQ bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Stuhlfrequenz – CDAI-SF

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Stuhlfrequenz nach CDAI-SF kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten, tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz um mindestens 15% gegenüber Baseline gemäß CDAI-SF (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,13 [0,99; 1,29]; p=0,064).

Somit ist für den Endpunkt Stuhlfrequenz – CDAI-SF bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt imperativer Stuhldrang nach Urgency NRS bei beiden Responsekriterien ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Anteil der Patienten, die eine Remission des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs (≤ 2 Punkte gemäß Urgency-NRS) erreichten (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,38 [1,03; 1,85]; p=0,024**)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten imperativen Stuhldrangs um mindestens 3 Punkte gemäß Urgency-NRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,11 [0,90; 1,36]; p=0,323)

Die Wahrscheinlichkeit, eine Remission des imperativen Stuhldrangs zu erreichen, ist für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 38% signifikant höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Somit ergibt sich für den Endpunkt imperativer Stuhldrang – Urgency NRS bei Teilpopulation B ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt abdominelle Schmerzen nach CDAI-AP bei beiden Responsekriterien ein gleichgerichteter signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Anteil der Patienten, die Schmerzfreiheit erreichten, entsprechend AP = 0 gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,60 [1,05; 2,44]; p=0,023**)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten, abdominalen Schmerzen um mindestens 15%, entsprechend 0,45 Punkte gemäß CDAI-AP (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,24 [1,06; 1,45]; p=0,004**).

Die Wahrscheinlichkeit, das wichtige Therapieziel Schmerzfreiheit (AP = 0) bzw. eine klinisch relevante Verbesserung der abdominalen Schmerzen zu erreichen, ist für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 60% bzw. 24% signifikant höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Somit ergibt sich für den Endpunkt abdominelle Schmerzen – CDAI-AP bei Teilpopulation B ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Fatigue – FACIT-Fatigue

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fatigue nach FACIT-Fatigue kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 8 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,22 [0,91; 1,62]; p=0,170)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Fatigue um mindestens 9 Punkte gemäß FACIT-Fatigue (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,33 [0,96; 1,83]; p=0,075)

Somit ist für den Endpunkt Fatigue – FACIT-Fatigue bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Depressionen – QIDS-SR16

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Depressionen nach QIDS-SR16 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Depressionen um mindestens 15%, entsprechend 4,05 Punkte gemäß QIDS-SR16 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,41 [0,93; 2,14]; p=0,101)

Somit ist für den Endpunkt Depressionen – QIDS-SR16 bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Extraintestinale Manifestationen

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen (EIM) bei Patienten mit EIM zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Abklingen aller EIM (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,28 [0,85; 1,93]; p=0,197)
- Abklingen der EIM Arthritis/Arthralgie (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,16 [0,75; 1,80]; p=0,490)

Somit ist für den Endpunkt extraintestinale Manifestationen bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitszustand

Gesundheitszustand – EQ-5D VAS

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens 15%, entsprechend 15 Punkte gemäß EQ-5D VAS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,20 [0,97; 1,48]; p=0,086)

Somit ist für den Endpunkt Gesundheitszustand – EQ-5D VAS bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitszustand - PGRS

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGRS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands um mindestens einen Punkt gemäß PGRS (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,12 [0,96; 1,31]; p=0,125)

Somit ist für den Endpunkt Gesundheitszustand – PGRS bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitszustand - PGIC

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitszustand nach PGIC kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustands gemäß PGIC (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,96; 1,22]; p=0,190)

Somit ist für den Endpunkt Gesundheitszustand – PGIC bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich bei berufstätigen Patienten für den Endpunkt Gesundheitszustand nach WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Abnahme der selbstberichteten Aktivitätsbeeinträchtigung um mindestens 15% der Skalenspannweite, entsprechend 1,5 Punkte gemäß WPAI-CD (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,09 [0,86; 1,38]; p=0,483)

Somit ist für den Endpunkt Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung) bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Allgemeinbefinden – CDAI-GWB

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Allgemeinbefinden nach CDAI-GWB ein signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des selbstberichteten Allgemeinbefindens um mindestens 15%, entsprechend 0,6 Punkte gemäß CDAI-GWB (RR [95%-KI]; p-Wert: **1,19 [1,01; 1,39]; p=0,025**)

Die Wahrscheinlichkeit, eine klinisch relevante Verbesserung des Allgemeinbefindens nach CDAI-GWB zu erreichen, ist für Patienten der Teilpopulation B unter Mirikizumab-Therapie um 19% höher im Vergleich zur Ustekinumab-Therapie.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Allgemeinbefinden – CDAI-GWB bei Teilpopulation B ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Morbus Crohn-assoziierte Komplikationen***Morbus Crohn-assoziierte Operationen***

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 0,97 [0,09; 10,57]; p=1,000). Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen kann das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden.

Somit ist für den Endpunkt Morbus Crohn-assoziierte Operationen bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Fisteln

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt Fisteln (Verschluss drainierender Hautfisteln) bei Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,28 [0,39; 4,26]; p=0,693).

Somit ergibt sich für den Endpunkt Fisteln bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität nach IBDQ kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten krankheitsspezifischen Lebensqualität um mindestens 15%, entsprechend 28,8 Punkte gemäß IBDQ-Gesamtscore (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,08 [0,90; 1,31]; p=0,390)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten emotionalen Funktion um mindestens 15%, entsprechend 10,8 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,05 [0,85; 1,30]; p=0,669)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten Sozialfunktion um mindestens 15%, entsprechend 4,5 Punkte gemäß IBDQ (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,03 [0,86; 1,24]; p=0,754)

Somit ist für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität – IBDQ bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mirikizumab- und Ustekinumab-Arm:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten physischen Verfassung um mindestens 9,4 Punkte gemäß der PCS-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,05 [0,83; 1,33]; p=0,669)

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der selbstberichteten mentalen Verfassung um mindestens 9,6 Punkte gemäß der MCS-Skala des SF-36 (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,02 [0,72; 1,45]; p=0,901)

Somit ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen.

Sicherheit

UE Gesamtraten

Bei den Patienten der Teilpopulation B zeigten sich unter Behandlung mit Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UE Gesamtraten (UE jeglichen Schweregrads, nicht schwere, schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten).

Somit ist für den Endpunkt UE Gesamtraten bei Teilpopulation B kein Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab nachgewiesen bzw. es zeigt sich kein Schaden.

UESI

Bei Betrachtung der UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen zeigte sich bis zum Ende der Erhaltungsphase in Woche 52 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab:

- Jeglicher Schweregrad (RR [95%-KI]; p-Wert: **0,80 [0,66; 0,97]; p=0,033**)
- Nicht schwer (RR [95%-KI]; p-Wert: **0,79 [0,64; 0,98]; p=0,041**)

Somit ergibt sich für den Endpunkt UESI bei Teilpopulation B ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab.

Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mirikizumab bei Teilpopulation B sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 4-173):

- **Morbidität**
 - *Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS*: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
 - *Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP*: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
 - *Allgemeinbefinden – CDAI-GWB*: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab

- **Sicherheit**

- *UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen - Jeglicher Schweregrad*: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab
- *UESI-Kategorie Infektionen, inklusive opportunistischer Infektionen und schwerwiegender Infektionen - Nicht schwer*: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab

Zusammenfassende Bewertung

Die Mehrheit der Patienten in Teilpopulation B zeigte zu Baseline eine hohe Krankheitsaktivität mit einer ausgeprägten und schweren Symptomatik (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.5 und Tabelle 4-26). Die Patienten hatten eine Krankengeschichte von mehr als 9 Jahren und zahlreiche Vortherapien mit sowohl konventionellen Therapien als auch Biologika (siehe Tabelle 4-26 und Tabelle 4-28). Zu den charakteristischen und für Patienten mit Morbus Crohn besonders belastenden Symptomen zählen imperativer Stuhldrang und abdominelle Schmerzen. Diese Symptome sind nicht nur typische Krankheitsmerkmale, sondern beeinträchtigen den Alltag und die Lebensqualität der Patienten erheblich. In einer globalen Patientenbefragung gaben über 60% der Befragten an, dass imperativer Stuhldrang und abdominelle Schmerzen die Symptome seien, die ihren Alltag am stärksten einschränken und belasten [25]. Die Behandlung mit Mirikizumab ermöglicht eine weitgehende Beschwerdefreiheit und Remission dieser zentralen und besonders schwerwiegenden Kernsymptome des Morbus Crohn (siehe Tabelle 4-173). Dass sich die Patienten unter Behandlung mit Mirikizumab besser fühlen als unter der Therapie mit Ustekinumab spiegelt sich in den Ergebnissen des Endpunkts Allgemeinbefinden (CDAI-GWB) wider, wodurch die Ergebnisse zu den Kernsymptomen bestätigt werden. Bei zahlreichen weiteren Endpunkten zeigen sich numerische Vorteile von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. Hierunter fallen klinische und kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2, systemische Symptome – IBDQ, Stuhlfrequenz - CDAI-SF, Fatigue – FACIT-Fatigue, Depressionen – QIDS-SR16, Abklingen aller EIM und der EIM Arthritis/Arthralgie, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGRS) und Verschluss aller drainierenden Hautfisteln. Insgesamt zeigt Mirikizumab gegenüber Ustekinumab einen konsistenten und gleichgerichteten Behandlungseffekt, was in der Gesamtschau die Robustheit der Ergebnisse belegt. Zusätzlich weist Mirikizumab ein günstiges Sicherheitsprofil auf (siehe Tabelle 4-173 und separaten Anhang 4-G). Bei der Bewertung der Ergebnisse der VIVID-1 Studie sollte zudem beachtet werden, dass Ustekinumab s.c. in fachinformationskonformer maximaler Dosierung alle 8 Wochen verabreicht wurde und daher insgesamt von einer konservativen Schätzung des Nutzens von Mirikizumab auszugehen ist. Nach ersten Ergebnissen der Verlängerungsstudie VIVID-2 bleibt die Wirksamkeit von Mirikizumab in der Standarddosierung hinsichtlich klinischer und endoskopischer Endpunkte über zusätzliche 2 Jahre stabil oder zeigt eine weitere Verbesserung. So verbessern sich beispielsweise auch die Ergebnisse für die Endpunkte abdominelle Schmerzen und imperativer Stuhldrang über die Zeit. Das günstige Sicherheitsprofil bleibt auch unter der Langzeitbehandlung mit Mirikizumab erhalten. Zudem profitieren einige Patienten von einem Wechsel der Therapie von Ustekinumab auf Mirikizumab s.c. [134].

Mirikizumab bietet somit einen bedeutenden Mehrwert insbesondere für Patienten, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben und damit als schwer behandelbar gelten. Für diese Patienten besteht auch mit den bislang verfügbaren Therapieoptionen ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf [135]. Vor diesem Hintergrund und angesichts der Schwere der Symptomatik, der erheblichen Einschränkungen und der hohen Krankheitslast von Patienten mit Morbus Crohn wird der Zusatznutzen von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab bei Teilpopulation B insgesamt mit dem Ausmaß „gering“ eingestuft.

Aufgrund der hohen Aussagekraft der VIVID-1 Studie mit dem direkten Vergleich vs. Ustekinumab als ZVT ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt mit einem „Hinweis“ zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4.1).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.8).

In der Gesamtschau unter Berücksichtigung der schweren, besonders belastenden Symptomatik, der erheblichen Einschränkungen der Patienten und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-Nutzen V zeigte sich für Mirikizumab gegenüber Ustekinumab eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Ustekinumab s.c. wurde in fachinformationskonformer maximaler Dosierung alle 8 Wochen verabreicht, sodass von einem konservativen Ansatz mit robusten Therapieeffekten ausgegangen werden kann. Es ergibt sich somit ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Mirikizumab für alle Patienten der Teilpopulation B**, d.h. erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben.

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 4-174: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.	Nicht belegt
Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.	Gering

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 2005³¹, Molenberghs 2010³²). 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 2006³³) 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 („Studien-ebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³⁴) 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

³¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

³² 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.

³³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

³⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-070.: Mirikizumab zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn. Berlin; 6.7.2022.
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Omvoh® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Omvoh® 100/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/in einem Fertigpen: Stand: Februar 2025; 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 15. Juni 2023; 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 19. Oktober 2023; 2023.
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze / Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Stand: Juli 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020795/humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-humira-r-40-mg-0-4-ml-injektionsloesung-im-fertigpen?query=humira>, aufgerufen am 07.02.2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; 3.1.2025.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 7.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2023, aufgerufen am 30.01.2025. Verfügbar unter: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:101:1-2023092911444544881561>.

8. 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) (Version 4.1) – living guideline; 2024. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2024/03/Leitlinien_LL-MC_final_18.03.24.pdf, aufgerufen am 30.01.2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsantrag 2017-B-040. Berlin; 9.6.2017.
10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf, aufgerufen am 30.01.2025.
11. Lilly Research Laboratories | Eli Lilly and Company. Protocol I6T-MC-AMAM(e); 23.2.2022.
12. Lilly Research Laboratories | Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan, Version 2; 23.8.2023.
13. Lilly Research Laboratories | Eli Lilly and Company. Full Clinical Study Report I6T-MC-AMAM CSR; 2.2.2024.
14. Hovde Ø, Kempster-Monstad I, Småstuen MC, Solberg IC, Henriksen M, Jahnsen J et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. Gut 2014; 63(5):771–5. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304766.
15. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25(8):861–70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03276.x.
16. 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) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist, aufgerufen am 30.01.2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
17. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3):439–44.
18. Freeman H-J. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. World J Gastroenterol 2008; 14(26):4127–30. doi: 10.3748/wjg.14.4127.
19. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17 Suppl 2:11–7. doi: 10.1046/j.1365-2036.17.s2.17.x.
20. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the

- assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(1):77–86. doi: 10.1111/apt.13001.
21. Swenson A, Womack K, Quinn M, Curhan G. METHODS TO DERIVE A CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX FROM ELECTRONIC HEALTH RECORDS DATA. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29(Supplement_1):S20–S21. doi: 10.1093/ibd/izac247.039.
 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Risankizumab (Morbus Crohn): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6325/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG-Risankizumab_D-892.pdf, aufgerufen am 30.01.2025.
 23. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160(5):1570–83. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
 24. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14(1):4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
 25. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPs Survey. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27(12):1942–53. doi: 10.1093/ibd/izab006.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt): Vom 15. Juni 2023; 2023.
 27. Eli Lilly and Company. 1. Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier for the Patient-Reported Outcome (Stool Frequency and Abdominal Pain From Crohn's Disease Activity Index) in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Omvoh™, Mirikizumab (LY3074828) Crohn's Disease; 26.2.2024.
 28. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon* 2018; 64(2):20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
 29. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, Pollack PF et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(3):306–17. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04717.x.
 30. Danese S, Colombel J-F, Reinisch W, Rutgeerts PJ. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment--shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8):857–69. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04598.x.

31. Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
32. Sandborn WJ. Steroid-dependent Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 Suppl C:17C-22C. doi: 10.1155/2000/513130.
33. Bokemeyer B, Heuck A, Marek A, Blumenstein I. Real world Evidence Daten zeigen hohe Switch-Raten von Therapiewechseln bei „advanced therapies“: Eine Kassendatenanalyse der Behandlungsmuster von CED-Patienten in Deutschland. *Z Gastroenterol* 2022; 60(8):e637. doi: 10.1055/s-0042-1755086.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Wirkstoff Risankizumab (D-892) 2023.
35. 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.
36. 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. doi: 10.1016/0016-5085(94)90585-1.
37. 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.
38. Janke K-H, Klump B, Steder-Neukamm U, Hoffmann J, Häuser W. Validierung der Deutschen Version (Kompetenznetz "Chronisch entzündliche Darmerkrankungen") des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ-D. *Psychother Psych Med* 2006; 56:1–8. doi: 10.1055/s-2006-932661.
39. 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. doi: 10.1097/00054725-200405000-00014.
40. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(7):1088–103. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010.
41. Ranasinghe IR, Tian C, Hsu R. Crohn Disease. Treasure Island (FL); 2024, aufgerufen am 30.01.2025. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613792/>.
42. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2018; 98(11):661–9.

43. 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. doi: 10.1016/j.crohns.2014.03.005.
44. Kitchen H, Farrar M, Al-Zubeidi T, Pegram H, Hunter T, Naegeli AN et al. Patient's Perspective on Disease Burden, Remission Definition, and Symptoms Associated With Treatment Seeking: A Qualitative Study in Adult and Adolescent Patients With Crohn's Disease. *Crohns Colitis* 360 2020; 2(2):otaa033. doi: 10.1093/crocol/otaa033.
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Entyvio (Vedolizumab) [Internet].: APPENDIX 5 VALIDITY OF OUTCOME MEASURES; 2016. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424360/>, aufgerufen am 30.01.2025.
46. Ha C, Naegeli AN, Lukanova R, Shan M, Wild R, Hennessy F et al. Rectal Urgency Among Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease: Analyses from a Global Survey. *Crohns Colitis* 360 2023; 5(4):otad052. doi: 10.1093/crocol/otad052.
47. Dubinsky MC, Delbecque L, Hunter T, Harding G, Stassek L, Moses RE et al. Validation of the bowel urgency numeric rating scale in patients with Crohn's disease: results from a mixed methods study. *Qual Life Res* 2023; 32(12):3403–15. doi: 10.1007/s11136-023-03494-y.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021, Modul 4.
49. Dubinsky M, Delbecque L, Gobble TH, Harding G, Stassek L, Moses R et al. S85 Validation of a Novel Patient-Reported Outcome Measure to Assess Bowel Urgency in Adult Patients With Crohn's Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2022; 117(12S):S22-S22. doi: 10.14309/01.ajg.0000897848.04046.cf.
50. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain: 15 December 2016 EMA/CHMP/970057/2011 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2016.
51. Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Louis E, Atreya R, Rubin DT, Lindsay JO et al. Upadacitinib Achieves Clinical and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease Regardless of Prior Biologic Exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22(10):2096–106. doi: 10.1016/j.cgh.2024.02.026.
52. Burish MJ, Pearson SM, Shapiro RE, Zhang W, Schor LI. Cluster headache is one of the most intensely painful human conditions: Results from the International Cluster Headache Questionnaire. *Headache* 2021; 61(1):117–24. doi: 10.1111/head.14021.
53. Coates MD, Seth N, Clarke K, Abdul-Baki H, Mahoney N, Walter V et al. Opioid Analgesics Do Not Improve Abdominal Pain or Quality of Life in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2020; 65(8):2379–87. doi: 10.1007/s10620-019-05968-x.
54. 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. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(10):1613–20. doi: 10.1038/ajg.2014.230.

55. Hurtado-Lorenzo A, Honig G, Weaver SA, Larkin PB, Heller C. Chronic Abdominal Pain in IBD Research Initiative: Unraveling Biological Mechanisms and Patient Heterogeneity to Personalize Treatment and Improve Clinical Outcomes. *Crohns Colitis* 2021; 3(3):otab034. doi: 10.1093/crocol/otab034.
56. Dibley L, Khoshaba B, Artom M, van Loo V, Sweeney L, Syred J et al. Patient Strategies for Managing the Vicious Cycle of Fatigue, Pain and Urgency in Inflammatory Bowel Disease: Impact, Planning and Support. *Dig Dis Sci* 2021; 66(10):3330–42. doi: 10.1007/s10620-020-06698-1.
57. 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. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
58. Loftus EV, Ananthakrishnan AN, Lee W-J, Gonzalez YS, Fitzgerald KA, Wallace K et al. Content Validity and Psychometric Evaluation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Pharmacoecon Open* 2023; 7(5):823–40. doi: 10.1007/s41669-023-00419-w.
59. Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(11-12):1328–36. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04871.x.
60. Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen LF. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13:60. doi: 10.1186/s12955-015-0257-x.
61. Eli Lilly and Company. 1. Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier for the FACIT-Fatigue in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. Omvoh™, Mirikizumab (LY3074828).; 27.2.2024.
62. Kochar B, Barnes EL, Long MD, Cushing KC, Galanko J, Martin CF et al. Depression Is Associated With More Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2018; 113(1):80–5. doi: 10.1038/ajg.2017.423.
63. Guloksuz S, Wichers M, Kenis G, Russel MGVM, Wauters A, Verkerk R et al. Depressive symptoms in Crohn's disease: relationship with immune activation and tryptophan availability. *PLoS One* 2013; 8(3):e60435. doi: 10.1371/journal.pone.0060435.
64. Tomazoni EI, Benvegnú DM. SYMPTOMS OF ANXIETY AND DEPRESSION, AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE. *Arq Gastroenterol* 2018; 55(2):148–53. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-26.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simeprevir: Vom 20. November 2014; 2014.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simeprevir: Vom 20. November 2014; 2014.

67. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54(5):573–83. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01866-8.
68. Roniger A, Späth C, Schweiger U, Klein JP. A Psychometric Evaluation of the German Version of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16) in Outpatients with Depression. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2015; 83(12):e17-22. doi: 10.1055/s-0041-110203.
69. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis* 2019; 13(5):541–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy191.
70. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
71. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3):199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.
72. Rabin R, Charro F de. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5):337–43. doi: 10.3109/07853890109002087.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2): Vom 2. Mai 2024; 2024.
74. Shaw C, Longworth L, Bennett B, McEntee-Richardson L, Shaw JW. A Review of the Use of EQ-5D for Clinical Outcome Assessment in Health Technology Assessment, Regulatory Claims, and Published Literature. *Patient* 2024; 17(3):239–49. doi: 10.1007/s40271-023-00662-7.
75. 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. doi: 10.3389/fpubh.2021.675523.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz): Vom 20. Mai 2021; 2021.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von

- Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab: Vom 19. September 2019; 2019.
78. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMM-PACT recommendations. *J Pain* 2008; 9(2):105–21. doi: 10.1016/j.jpain.2007.09.005.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze): Vom 17. Oktober 2019; 2019.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz): Vom 20. Mai 2021; 2021.
81. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4(5):353–65. doi: 10.2165/00019053-199304050-00006.
82. Cross RK, Sauk JS, Zhuo J, Harrison RW, Kerti SJ, Emeanuru K et al. Poor Patient-Reported Outcomes and Impaired Work Productivity in Patients With Inflammatory Bowel Disease in Remission. *Gastro Hep Adv* 2022; 1(6):927–35. doi: 10.1016/j.gastha.2022.07.003.
83. Youssef M, Hossein-Javaheri N, Hoxha T, Mallouk C, Tandon P. Work Productivity Impairment in Persons with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2024. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae057.
84. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. Mirikizumab (Omvo®). 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. Stand: 14.07.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6821/2023_07_14_Modul4A_Mirikizumab.pdf, aufgerufen am 30.01.2025.
85. Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, Brown M. Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease. *Clin Ther* 2008; 30(2):393–404. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.02.016.
86. Reilly MC, Gerlier L, Brown M. DISCRIMINANT VALIDITY OF THE WORK PRODUCTIVITY AND ACTIVITY IMPAIRMENT QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE. *Value in Health* 2006; 9(6):A246-A247. doi: 10.1016/S1098-3015(10)63342-6.
87. Friedli T, Villiger PM, Gantschnig BE. Workability for persons with chronic diseases. A systematic review of validity and utility of assessments in German language / Valide und

- praktikable deutschsprachige Assessments zur Erfassung der Arbeitsfähigkeit bei Menschen mit chronischen Erkrankungen – eine systematische Review. *International Journal of Health Professions* 2018; 5(1):72–90. doi: 10.2478/ijhp-2018-0008.
88. Amler N, Felder S, Mau W, Merkesdal S, Schöffski O. Instrumente zur Messung von Effekten einer Frühintervention auf den Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit in Deutschland – Stellungnahme einer interdisziplinären Arbeitsgruppe. *Gesundheitswesen* 2018; 80(1):79–86. doi: 10.1055/s-0041-110678.
89. Graffigna G, Bosio C, Pagnini F, Volpato E, Previtali E, Leone S et al. Promoting psycho-social wellbeing for engaging inflammatory bowel disease patients in their care: an Italian consensus statement. *BMC Psychol* 2021; 9(1):186. doi: 10.1186/s40359-021-00692-6.
90. Acciari AS, Leal RF, Coy CSR, Dias CC, Ayrizono MdLS. RELATIONSHIP AMONG PSYCHOLOGICAL WELL-BEING, RESILIENCE AND COPING WITH SOCIAL AND CLINICAL FEATURES IN CROHN'S DISEASE PATIENTS. *Arq Gastroenterol* 2019; 56(2):131–40. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-27.
91. Ringel Y, Drossman DA. Psychosocial aspects of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81(1):231–52, x. doi: 10.1016/S0039-6109(05)70283-8.
92. Syed H, Nadeem A, Gardinier D, Weekley K, Ribakow D, Lupe S et al. Peri-Operative Optimization of Patients with Crohn's Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2024; 26(5):125–36. doi: 10.1007/s11894-024-00925-9.
93. Luglio G, Pellegrini L, Rispo A, Tropeano FP, Imperatore N, Pagano G et al. Post-operative morbidity in Crohn's disease: what is the impact of patient-, disease- and surgery-related factors? *Int J Colorectal Dis* 2022; 37(2):411–9. doi: 10.1007/s00384-021-04076-5.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darvadstrocel: Vom 22. November 2018; 2018.
95. van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA, Leenders M, Siersema PD, Oldenburg B et al. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8(2):93–106. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.007.
96. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(9):1603–9. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01323.x.
97. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, Henriksen M, Vatn M, Moum B. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(10):909–18. doi: 10.1097/01.mib.0000179467.01748.99.
98. Ware JE, Sherbourne CD. SF-36 Health Survey (SF-36® / SF-36v2®); 2025. Verfügbar unter: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/sf-36-health-survey>, aufgerufen am 30.01.2025.

99. Ellert U, Kurth B-M. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2004; 47(11):1027–32. doi: 10.1007/s00103-004-0933-1.
100. 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. doi: 10.1002/ibd.21032.
101. 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. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy114.
102. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED GUIDELINE: INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2); 2016.
103. European Medicines Agency. ICH Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics: NOTE FOR GUIDANCE ON STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS (CPMP/ICH/379/95); 1994.
104. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight; 2024. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, aufgerufen am 31.01.2025.
105. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2009; 15(21):2570–8. doi: 10.3748/wjg.15.2570.
106. Schreiber S, Colombel J-F, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. American Journal of Gastroenterology 2010; 105(7):1574–82. doi: 10.1038/ajg.2010.78.
107. Chen P, Zhou G, Lin J, Li L, Zeng Z, Chen M et al. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. Front Med (Lausanne) 2020; 7:123. doi: 10.3389/fmed.2020.00123.
108. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. American Journal of Gastroenterology 2018; 113(4):481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
109. ClinicalTrials.gov. Study Details | A Study of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Crohn's Disease | ClinicalTrials.gov; 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03926130>, aufgerufen am 07.02.2025.
110. EU Clinical Trials Register. EudraCT Number 2018-004614-18 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register: 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; 2024.

Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004614-18/results>, aufgerufen am 07.02.2025.

111. Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, Danese S, Chen M, Ghosh S et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. *Lancet* 2024; 404(10470):2423–36. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01762-8.
112. Buxton MJ, Lacey LA, Feagan BG, Niecko T, Miller DW, Townsend RJ. Mapping from disease-specific measures to utility: an analysis of the relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's disease and measures of utility. *Value in Health* 2007; 10(3):214–20. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00171.x.
113. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: Juni 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0026.pdf>, aufgerufen am 07.02.2025.
114. Hoffmann P, Krisam J, Wehling C, Kloeters-Plachky P, Leopold Y, Belling N et al. Ustekinumab: "Real-world" outcomes and potential predictors of nonresponse in treatment-refractory Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25(31):4481–92. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4481.
115. Kubesch A, Rueter L, Farrag K, Krause T, Stienecker K, Hausmann J et al. Short and Long-Term Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease: Real-World Data from a German IBD Cohort. *J Clin Med* 2019; 8(12):2140. doi: 10.3390/jcm8122140.
116. Sipponen T, Björkesten C-G af, Hallinen T, Ilus T, Soini E, Eberl A et al. A nationwide real-world study on dynamic ustekinumab dosing and concomitant medication use among Crohn's disease patients in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56(6):661–70. doi: 10.1080/00365521.2021.1906315.
117. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Risankizumab (D-892): Vom 15. Juni 2023; 2023.
118. Bai Y, Sun Y, He Q, Bai X, Yang H. Comparative effectiveness and safety of ustekinumab at different intervals of maintenance phase in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024; 36(4):359–70. doi: 10.1097/MEG.0000000000002718.
119. European Medicines Agency. Assessment report: Stelara International non-proprietary name: ustekinumab Procedure No. EMEA/H/C/000958/X/0049/G; 2016.
120. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Zi veröffentlicht Studie zu Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei

Autoimmunerkrankungen; 2021. Verfügbar unter: <https://www.versorgungsatlas.de/presse/detail/titel/verordnungstrends-biologischer-arzneimittel-06-05-2021>, aufgerufen am 12.12.2024.

121. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018; 2021. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/117/VA_21-03_Bericht_Biologika_V2-2021-05-12.pdf, aufgerufen am 07.02.2025.
122. Stallmach A, Weber M. Morbus Crohn [DGIM Innere Medizin] 2015;1–9. doi: 10.1007/978-3-642-54676-1_323-1.
123. European Medicines Agency. CHMP day 120 list of questions. Omvoh (mirikizumab). EMEA/H/C/005122/X/0006/G; 19.9.2024.
124. George J, Singh S, Dulai PS, Ma C, Nguyen T, Feagan BG et al. Corticosteroid-Free Remission vs Overall Remission in Clinical Trials of Moderate-Severe Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26(4):515–23. doi: 10.1093/ibd/izz193.
125. Brandes A, Groth A, Gottschalk F, Wilke T, Ratsch BA, Orzechowski H-D et al. Behandlung und Kosten von Patienten mit CED in Deutschland. *Z Gastroenterol* 2019; 57(7):843–51. doi: 10.1055/a-0903-2938.
126. Eberl A, Hallinen T, Björkstén C-G af, Heikkinen M, Hirsj E, Kellokumpu M et al. Ustekinumab for Crohn's disease: a nationwide real-life cohort study from Finland (FINUSTE). *Scand J Gastroenterol* 2019; 54(6):718–25. doi: 10.1080/00365521.2019.1624817.
127. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(12):2107–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207841.
128. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol* 2021; 12:622934. doi: 10.3389/fimmu.2021.622934.
129. Sonnenberg E, Terjung B. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Rasant zunehmende Therapieoptionen. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2024. doi: 10.3238/Pers-Gastro.2024.04.19.01.
130. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389(10080):1741–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
131. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139(4):1147–55. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.070.

132. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *American Journal of Gastroenterology* 2010; 105(2):289–97. doi: 10.1038/ajg.2009.579.
133. Raine T, Danese S. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? *Gastroenterology* 2022; 162(5):1507–11. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.078.
134. Barnes EL, Sands BE, D'Haens G, Hisamatsu T, Kelly CR, Lu N et al. P031 Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Crohn's Disease: Results From the VIVID-2 Open-Label Extension Study; 2025, aufgerufen am 03.03.2025.
135. Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(7):804–12. doi: 10.1097/MEG.0000000000000378.
136. Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med* 2009; 28(4):586–604. doi: 10.1002/sim.3495.
137. Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J* 2011; 53(6):894–913. doi: 10.1002/bimj.201000239.
138. Agresti A, Hrsg. *Categorical Data Analysis*. 3rd ed. Hoboken, New Jersey and Canada: John Wiley & Sons Incorporated; 2013. (New York Academy of Sciences Seriesv.792), aufgerufen am Verfügbar unter: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=7103974>.
139. FIRTH D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika* 1993; 80(1):27–38. doi: 10.1093/biomet/80.1.27.
140. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Risankizumab (Skyrizi®) Modul 4 A. Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Stand: 19.12.2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/914/>, aufgerufen am 30.01.2025.
141. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand: September 2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024130>, aufgerufen am 30.01.2025.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

³⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	18.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.a) (Cochrane Handbook Version 6.2, 2021)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Mirikizumab [tiab] OR Omvoh [tiab] OR LY3074828 [tiab] OR “LY 3074828” [tiab] OR LY-3074828 [tiab] OR 1884201-71-1 [tiab]	108
2	Mirikizumab [Supplementary Concept]	34
3	#1 OR #2	108
4	Crohn Disease [mh] or Gastrointestinal Diseases [mh] or Inflammatory Bowel Diseases [mh]	1.120.850
5	Crohn* [tiab] or Crohn [tiab]	61.720
6	Gastrointestinal disease* [tiab] or Inflammatory Bowel Disease* [tiab] or Colitis granulomatous [tiab] or granulomatous colitis [tiab] or enteritis granulomatous [tiab] or granulomatous enteritis [tiab] or enteritis regional* [tiab] or regional enteritis* [tiab] or ileitis regional* [tiab] or regional ileitis* [tiab] or ileitis terminal* [tiab] or terminal ileitis* [tiab] or enterocolitis regional* [tiab] or regional enterocolitis* [tiab] or ileocolitis [tiab] or ileocolonic* [tiab]	89.688
7	#4 OR #5 OR #6	1.155.593
8	randomized controlled trial [pt]	629.462
9	controlled clinical trial [pt]	720.204
10	randomized [tiab]	735.881
11	placebo [tiab]	261.639
12	drug therapy [sh]	2.763.160
13	randomly [tiab]	449.394
14	trial [ti]	324.232
15	groups [tiab]	2.817.927
16	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	6.041.705

17	animals [mh] NOT humans [mh]	5.289.324
18	#16 NOT #17	5.289.478
19	#3 AND #7 AND #18	55

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	18.12.2024	
Zeitsegment	1974-16.05.2024	
Suchfilter	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.	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(Mirikizumab or Omvoh or LY3074828 or “LY 3074828” or LY-3074828 or 1884201-71-1).ti,ab.	307
2	exp mirikizumab/	473
3	1 or 2	481
4	exp Crohn Disease/ or exp Gastrointestinal Diseases/ or exp inflammatory bowel diseases/	312.586
5	(Crohn* or Crohn).ti,ab.	105.482
6	(gastrointestinal disease* or inflammatory bowel disease* or colitis granulomatous or granulomatous colitis or enteritis granulomatous or granulomatous enteritis or enteritis regional* or regional enteritis* or ileitis regional* or regional ileitis* or ileitis terminal* or terminal ileitis* or enterocolitis regional* or regional enterocolitis* or ileocolitis or ileocolonic*).ti,ab.	134.182
8	4 or 5 or 6	351.849
9	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.445.355
10	3 and 8 and 9	246

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	18.12.2024	
Zeitsegment	n. a.	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet. - Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ gefunden	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	(Mirikizumab or Omvoh or LY3074828 or “LY 3074828” or “LY-3074828” or “1884201-71-1”):ti,ab,kw (word variations have been searched)	241
2	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	2.353
3	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Diseases] explode all trees	50.259
4	MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees	5.039
5	(crohn* or crohn): ti,ab,kw (word variations have been searched)	6.427
6	(gastrointestinal disease* or inflammatory bowel disease* or “colitis granulomatous” or “granulomatous colitis” or “enteritis granulomatous” or “granulomatous enteritis” or enteritis regional* or regional enteritis* or ileitis regional* or regional ileitis* or ileitis terminal* or terminal ileitis* or enterocolitis regional* or regional enterocolitis* or ileocolitis or ileocolonic*):ti,ab,kw (word variations have been searched)	30.805
7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	75.202
8	#1 AND #7, in „trials“	117

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.12.2024
Suchstrategie 1	<u>Advanced Search</u> Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies <u>Conditions:</u> Crohn disease OR Crohn* OR CD OR MC <u>Intervention:</u> Mirikizumab OR Omvoh OR LY3074828 OR LY 3074828 OR LY-3074828 OR 1884201-71-1
Treffer	6

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	18.12.2024
Suche 1	
Suchstrategie 1	<u>Basic Search:</u> Crohn disease OR Crohn* OR CD OR MC
Treffer Suchstrategie 1	12.921 records for 8.843 trials
Suche 2	
Suchstrategie 2	<u>Basic Search:</u> Mirikizumab OR Omvoh OR LY3074828 OR “LY 3074828” OR “LY-3074828” OR “1884201-71-1“
Treffer Suchstrategie 2	195 records for 59 trials
Abgleich der Suchen 1 und 2^a	
Treffer nach Abgleich der Suchen 1 und 2^a	53
^a Da im Register ICTRP WHO verschachtelte/komplexe Suchstrategien Fehlermeldungen produzieren können, wurde ein Abgleich der beiden Suchen (1) und (2) anhand der eindeutigen „Main ID“ durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die gleichzeitig in den Treffern der Suchen (1) und (2) vorkommen. Hierdurch erhält man Ergebnisse im Sinne einer Suche „(1) AND (2)“	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.12.2024
Suchstrategie 1	(Mirikizumab OR Omvoh LY3074828 OR “LY 3074828” OR “LY-3074828” OR “1884201-71-1“) AND (Crohn disease OR Crohn* OR MC OR CD)
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Anonymous. 19th Congress of ECCO. Journal of Crohn's and Colitis 2024; Conference 19th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2024. Stockholm Sweden. 18:no pagination.	A7 Publikationstyp
2.	EUCTR2018-004614-18-HU. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Active Crohn's Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004614-18-HU 2019.	A7 Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
001	clinicaltrials.gov. A Long-term Extension Study of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Crohn's Disease. NCT04232553 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04232553 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. A Master Protocol (AMAZ): A Study of Mirikizumab (LY3074828) in Pediatric Participants With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease (SHINE-ON). NCT04844606 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04844606 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. A Study of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Active Crohn's Disease. NCT02891226 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02891226 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. A Study of Mirikizumab (LY3074828) in Pediatric Participants With Crohn's Disease. NCT05509777 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05509777 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Ibd CAncer and seRious Infections in France (I-CARE 2). NCT06089590 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06089590 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
ICTRP WHO		
006	ICTRP WHO. An Adaptive, Dose-Ranging, Phase 2 Study of Eltrekibart Given Alone or in Combination With Mirikizumab for the Treatment of Adult Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. NCT06598943 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06598943 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
007	ICTRP WHO. I6T-MC-AMAY - A Phase 3, Multicenter, Randomized Clinical Study to Evaluate Mirikizumab in Pediatric Crohn's Disease – 16T-MC-AMAY. CTIS2024-511472-32-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	trials/?lang=en&EUCT=2024-511472-32-00. Aufgerufen am: 18.12.2024.	
008	ICTRP WHO. A Bioequivalence Study of Subcutaneous Injections of Citrate-Free Mirikizumab Solution Using a 1-mL Autoinjector and an Investigational 2-mL Autoinjector in Healthy Participants. NCT06475729 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06475729 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
009	ICTRP WHO. 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. NCT05784246 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05784246 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
010	ICTRP WHO. 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. NCT05767021 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05767021 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
012	ICTRP WHO. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Platform Study of p19 Inhibition of the IL-23 Pathway to Establish Efficacy in Pediatric Crohn's Disease; ISA title: A Phase 3, Multicenter, Randomized Clinical Study to Evaluate Mirikizumab in Pediatric Crohn's Disease - Macaroni-23-Eli Lilly. NL-OMON53427 [Internet]. Adresse: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53427 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
013	ICTRP WHO. 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. NCT05644353 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05644353 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
014	ICTRP WHO. 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. NCT05515601 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05515601 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
015	ICTRP WHO. A Phase 3, Multicenter, Randomized Clinical Study to Evaluate Mirikizumab in Pediatric Crohn's Disease. NCT05509777 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05509777 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
016	ICTRP WHO. 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	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Healthy Participants. NCT05069896 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05069896 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	
017	ICTRP WHO. 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. NCT04844606 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04844606 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
018	ICTRP WHO. 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 - VIVID-2. EU-CTR2019-002687-27-SK [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002687-27 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
019	ICTRP WHO. 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. NCT04607733 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04607733 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
020	ICTRP WHO. Relative Bioavailability of a Mirikizumab Test Formulation Compared to the Reference Formulation in Healthy Subjects. NCT04548219 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04548219 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
021	ICTRP WHO. 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. NCT04469062 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04469062 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
022	ICTRP WHO. 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 - VIVID-2. EU-CTR2019-002687-27-HU [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002687-27 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
023	ICTRP WHO. 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. NCT04232553 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04232553 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
024	ICTRP WHO. A Single-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LY3074828 in Healthy Chinese Subjects. NCT04137380 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04137380 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
025	ICTRP WHO. A Multicenter, Open-Label PK Study of Mirikizumab in Pediatric Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. NCT04004611 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04004611 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
027	ICTRP WHO. A Multicenter, Long-Term Extension to Evaluate the Long Term Safety and Maintenance of Treatment Effect of Mirikizumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - OASIS-3. EUCTR2017-003299-30-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003299-30 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
028	ICTRP WHO. 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. NCT03886948 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03886948 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
029	ICTRP WHO. 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). JPRN-jRCT2080224156 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224156 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
030	ICTRP WHO. 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). JPRN-jRCT2080224155 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224155 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
031	ICTRP WHO. A Multicenter, Long-Term Extension to Evaluate the Long-Term Safety and Maintenance of Treatment Effect of Mirikizumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis(OASIS-3). JPRN-jRCT2080224141 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224141 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
032	ICTRP WHO. Evaluation of the Effect of Mirikizumab on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. NCT03718884 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03718884 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
033	ICTRP WHO. 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. CTRI/2018/10/015908 [Internet]. Adresse: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=28543 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
034	ICTRP WHO. A Study to Investigate the Tolerability of Subcutaneous Injections of LY3074828 Compared to Placebo. NCT03748940 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03748940 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
035	ICTRP WHO. A Multicenter, Long-Term Extension to Evaluate the Long Term Safety and Maintenance of Treatment Effect of Mirikizumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - OASIS-3. EUCTR2017-003299-30-PL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003299-30 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
036	ICTRP WHO. 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. NCT03662100 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03662100 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
037	ICTRP WHO. A Multicenter, Long-Term Extension to Evaluate the Long Term Safety and Maintenance of Treatment Effect of Mirikizumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - OASIS-3. EUCTR2017-003299-30-CZ [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003299-30 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
038	ICTRP WHO. 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. JPRN-jRCT2080224006 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224006 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
039	ICTRP WHO. 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). JPRN-jRCT2080224003 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224003 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
040	ICTRP WHO. A Multicenter, Long-Term Extension to Evaluate the Long Term Safety and Maintenance of Treatment Effect of Mirikizumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis - OASIS-3. EUCTR2017-003299-30-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003299-30 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
041	ICTRP WHO. 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. JPRN-jRCT2080223936	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223936 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	
042	ICTRP WHO. A Multicenter, Long-Term Extension to Evaluate the Long-term Safety and Maintenance of Treatment Effect of LY3074828 in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis OASIS-3. NCT03556202 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03556202 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
043	ICTRP WHO. 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) - LUCENT 3. EUCTR2017-004092-31-LT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004092-31 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
044	ICTRP WHO. 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 - I6T-MC-AMAN. NL-OMON46510 [Internet]. Adresse: https://onderzoek-metmensen.nl/en/trial/46510 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
045	ICTRP WHO. 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). NCT03524092 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03524092 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
046	ICTRP WHO. 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. NCT03519945 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03519945 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
047	ICTRP WHO. 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. EUCTR2017-003229-14-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003229-14 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
048	ICTRP WHO. 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. EUCTR2017-003286-10-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003286-10 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
049	ICTRP WHO. 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. NCT03456713 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03456713 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
050	ICTRP WHO. An Assessment of the Absolute and Relative Bioavailability of Subcutaneous Doses of LY3074828 When Coadministered With LY9999QS to Healthy Subjects. NCT03220126 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03220126 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
051	ICTRP WHO. Relative Bioavailability of LY3074828 Solution Formulation in Pre-Filled Syringes Compared to Lyophilized Formulation After Single Subcutaneous Administration. NCT03188510 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03188510 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
052	ICTRP WHO. A Phase 1, Single-Dose Study to Assess the Relative Bioavailability, Absolute Bioavailability, and Tolerability of LY3074828 Formulations in Healthy Subjects. NCT03053622 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053622 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
053	ICTRP WHO. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. JPRN-jRCT2080223452 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223452 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
054	ICTRP WHO. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo- Controlled Study of LY3074828 in Subjects With Moderate-to- Severe Plaque Psoriasis. NCT02899988 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02899988 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
055	ICTRP WHO. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects With Active Crohn's Disease (SERENITY). NCT02891226 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02891226 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A2, Intervention nicht erfüllt
056	ICTRP WHO. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. JPRN-jRCT2080223301 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223301 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
057	ICTRP WHO. Protocol I6T-MC-AMAF . A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. EUCTR2016-001098-34-DE [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001098-34 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	
058	ICTRP WHO. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis – AMAC. EUCR2015-003123-57-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003123-57 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
059	ICTRP WHO. A Phase I, Randomized, Placebo-Controlled Study of LY3074828, an Anti-IL-23 Humanized Antibody. NCT01947933 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01947933 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
EU Clinical Trials Register		
060	EU-CTR. 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. EUCR2019-002687-27 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002687-27 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
062	EU-CTR. 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. EUCR2020-005311-49 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005311-49 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A5, Studientypen nicht erfüllt
063	EU-CTR. AA Phase 3, Multicenter, Randomized, Platform Study of p19 Inhibition of the IL-23 Pathway to Establish Efficacy in Pediatric Crohn's Disease (MACARONI-23). EUCR2022-000811-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000811-29 . Aufgerufen am: 18.12.2024.L46	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
064	EU-CTR. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo- Controlled Study of LY3074828 in Subjects with Active Crohn's Disease (SERENITY). EUCR2016-002204-84 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002204-84 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
065	EU-CTR. A Randomized Double-Blind Phase 4 Study to Evaluate the Safety and Proportion of Subjects With Fistula Healing in 2 Dose Regimens of Entyvio (Vedolizumab IV) in the Treatment of Fistulizing Crohn's Disease. EUCR2015-000852-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000852-12 . Aufgerufen am: 18.12.2024.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

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 4-175 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 4-175 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für VIVID-1 Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die VIVID-1 Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirikizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, welche unzureichend oder nicht mehr auf eine konventionelle Therapie (Kortikosteroide oder Immunmodulatoren) oder Biologika-Therapie ansprechen oder eine Unverträglichkeit entwickelt haben. Ko-primäres Ziel der Studie ist die Untersuchung der Überlegenheit von Mirikizumab gegenüber Placebo anhand der Endpunkte: • Klinisches Ansprechen gemäß PRO zu Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 • Klinisches Ansprechen gemäß PRO zu Woche 12 und klinische Remission gemäß CDAI zu Woche 52 Eines der wesentlichen Sekundärziele der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Mirikizumab im Vergleich zu Ustekinumab zu Woche 52: • Endoskopisches Ansprechen (Test auf Überlegenheit) • Klinische Remission gemäß CDAI (Test auf Nicht-Unterlegenheit)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der VIVID-1 Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebo-kontrollierte Phase-III Parallelgruppenstudie mit einem Double-Dummy-Design. Die Studiendauer betrug insgesamt 73 Wochen und wurde in folgende Perioden unterteilt: • Screening: bis zu 5 Wochen. • Induktionsphase (Periode 1): 12 Wochen (Woche 0-12), mit drei Behandlungsgruppen. • Erhaltungsphase (Periode 2): 40 Wochen (Woche 12-52), mit vier Behandlungsgruppen. • Follow-Up (Periode 3): 12 bis 16 Wochen. Die Patienten wurden im Verhältnis 6:3:2 auf die Behandlungsarme randomisiert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab folgende globale Änderungen nach Studienbeginn: <u>Wesentliche Änderungen aus Protokoll-Amendment a (8. April 2020):</u> • Verlängerung der Screening-Phase um eine Woche, um alle Untersuchungen innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens durchführen zu können • Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien an den klinischen Versorgungsalltag und/oder Klarstellung: ○ Änderung der stabilen Kortikosteroiddosis zu Studienbeginn von ≤ 20 auf ≤ 30 mg/Tag

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Unterteilung von Ausschlusskriterium 12 in chronische Erkrankungen und Infektionen, die eine Behandlung und ein erneutes Screening ermöglichen ○ Streichung extraabdomineller Operationen aus dem Ausschlusskriterium 14 ○ Kurzfristige Vorbehandlung mit Ustekinumab unter bestimmten Bedingungen zulässig • Anpassung des Protokolls an den genehmigten SAP und Ergänzung sekundärer Ziele/Endpunkte (siehe Item 6b): <u>Wesentliche Änderungen aus Protokoll-Amendment b (18. Dezember 2020):</u> • Aufnahme eines Appendix 12 - Bestimmungen für Änderungen der Studiendurchführung unter außergewöhnlichen Umständen (COVID-19 und Krieg zwischen Russland und der Ukraine). Dabei handelt es sich um temporäre Maßnahmen, die nur während des betreffenden Zeitraums vorgesehen sind (siehe auch Maßnahmen infolge der COVID-19-Pandemie und des Krieges zwischen Russland und der Ukraine unten). • Aktualisierung von Appendix 6 über nicht erlaubte Medikationen (für Details siehe Studienprotokoll) • Überarbeitung der Einschränkungen für Screening-Versager <u>Wesentliche Änderungen aus Protokoll-Amendment c (1. April 2024):</u> • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 6, so dass bis zu 10% der Teilnehmer mit einem SES-CD-Gesamtscore von ≥ 3 und < 7 (bei Patienten mit isolierter Ileum-Erkrankung SES-CD-Gesamtscore ≥ 3 und < 4) und mindestens einem großen Geschwür (im Ileum und/oder Dickdarm) eingeschlossen werden konnten, vorausgesetzt, der Score für „Größe des Geschwürs“ lag bei mindestens 2 Punkten und der Score für „ulzerierte Oberfläche“ bei mindestens 1 Punkt. <u>Wesentliche Änderungen aus Protokoll-Amendment d (7. Februar 2022):</u> Mit der Änderung wurde dem Feedback von der Food and Drug Administration (FDA) entsprochen und die ko-primären und sekundären Ziele und Endpunkte revidiert (siehe Item 6b). Das Amendment d wurde intern genehmigt, aber aufgrund eines Fehlers in der Fußnote in den Studienzentren nicht implementiert. <u>Wesentliche Änderungen aus Protokoll-Amendment e (23. Februar 2022):</u> Mit Amendment e wurden alle Änderungen aus Amendment d implementiert. Weitere Änderungen wurden nicht vorgenommen. <u>Maßnahmen infolge der COVID-19-Pandemie und des Krieges zwischen Russland und der Ukraine:</u> Während der COVID-19-Pandemie wurden zunächst Notfallmaßnahmen entsprechend der FDA-Leitlinie „Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency“ ergriffen. Diese wurden anschließend in den Appendix für außergewöhnliche Umstände übernommen, der am 13. Januar 2021 in das Protokoll aufgenommen wurde. Mit Protokoll-Amendment b wurde die Visite 5 vor Ort in eine telefonische Visite

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		umgewandelt, um unnötige Risiken während der COVID-19-Pandemie zu vermeiden. Zu Visite 5 waren weder eine Behandlung mit den Prüfpräparaten noch eine Untersuchung vor Ort erforderlich. Infolge des Kriegs zwischen der Ukraine und Russland wurden ab dem 1. März 2022 in Russland und der Ukraine keine neuen Patienten mehr aufgenommen. Bereits eingeschlossene Patienten konnten weiterhin an der Studie teilnehmen, sofern der Prüfarzt dies für sicher und im besten Interesse des Patienten befand und die Integrität der Studie erhalten blieb. Eine vollständige Liste der Änderungen ist dem Studienprotokoll e zu entnehmen. Zudem wurden verschiedene länderspezifische Addenda implementiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Vorlage einer schriftlichen Einwilligungserklärung, die von der Ethikkommission genehmigt wurde. <u>Charakteristika der Studienteilnehmer</u> • Männliche oder weibliche Patienten im Alter zwischen ≥ 18 und ≤ 80 Jahren zum Zeitpunkt des ersten Screenings. • Bei Männern ist keine Empfängnisverhütung erforderlich, es sei denn, dies wird von den lokalen Behörden für die Studie vorgeschrieben. • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter 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 im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit der Studienmedikation und für min. 20 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation eine Schwangerschaft vermeiden. Dazu müssen mindestens zwei wirksame Verhütungsmethoden angewendet werden oder die Frauen müssen dauerhaft sexuell enthalten sein oder in einer gleichgeschlechtlichen Beziehung leben. • Frauen im nicht gebärfähigen Alter, die entweder unfruchtbar oder postmenopausal sind • Die Patienten müssen über einen ausreichenden Venenzugang zur Blutentnahme und zur intravenösen Verabreichung von Medikamenten verfügen. <u>Krankheitsspezifische Einschlusskriterien</u> • Klinisch, endoskopisch und histologisch bestätigte Diagnose von Morbus Crohn oder Morbus Crohn mit Fistelbildung mindestens drei Monate vor Studieneinschluss. Um dieses Einschlusskriterium zu erfüllen, muss ein histopathologischer Bericht, der die Diagnose Morbus Crohn bestätigt, vor der Randomisierung in den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Quelldokumenten vorhanden sein. Alternativ kann eine Biopsie während der Eingangsendsoskopie entnommen werden. • Mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn, definiert durch eine ungewichtete tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz von ≥ 4 (flüssiger oder sehr weicher Stuhl definiert durch die Bristol-Stuhlformen-Skala, Typ 6 oder 7) und/oder ungewichtete tagesdurchschnittliche abdominelle Schmerzen von ≥ 2 zu Baseline (2. Visite). • Zentral erhobener SES-CD-Gesamtscore von ≥ 7 für Patienten mit Ileokolon-Erkrankung oder ≥ 4 für Patienten mit isolierter Ileum-Erkrankung, innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung. Die Teilnahme von Patienten mit einem SES-CD-Gesamtscore von ≥ 3 und < 7 (SES-CD-Gesamtscore < 4 für Patienten mit isolierter Ileum-Erkrankung) und zusätzlich min. einem großen Geschwür im Ileum und/oder Kolon sowie einem Score von mindestens 2 für „Größe des Geschwürs“ und mindestens 1 für „ulzerierte Oberfläche“ wird auf ca. 10% der gesamten Studienteilnehmer beschränkt. • Bei Patienten mit Darmkrebs in der Familienanamnese, mit erhöhtem Darmkrebsrisiko, Alter > 50 Jahre, oder anderer Risikofaktoren muss gemäß den lokalen Richtlinien ein aktueller Darmkrebs-Screening-Befund vorliegen. Ist dies nicht der Fall, kann der Nachweis einer negativen Darmkrebsvorsorgeuntersuchung während des Screenings erbracht werden. <u>Kriterien für das Versagen der vorherigen Therapien</u> • Nachgewiesenes unzureichendes Ansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einer der folgenden Therapien (Dosierung, Frequenz, Art der Verabreichung und Dauer der gescheiterten Therapie müssen dokumentiert sein): ○ Patienten mit Versagen einer konventionellen Therapie: ▪ Kortikosteroide • Kortikosteroid-refraktäre Erkrankung, definiert als Anzeichen und/oder Symptome eines aktiven Morbus Crohn trotz mindestens 4-wöchiger Gabe von ○ oralem Prednison (oder Äquivalent) von min. 30 mg/Tag, oder ○ Budesonid von min. 9 mg/Tag. • Kortikosteroid-abhängige Erkrankung ○ Unfähigkeit, die Kortikosteroid-Dosis unter das Äquivalent von Prednison 10 mg/Tag oder Budesonid unter 3 mg/Tag innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Behandlung zu reduzieren, ohne, dass Anzeichen und/oder Symptome eines aktiven Morbus Crohn wieder auftreten, oder ○ Rückfall innerhalb von drei Monaten nach Beendigung der Kortikosteroid-Behandlung oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorgeschichte einer Unverträglichkeit gegenüber Kortikosteroiden (einschließlich Nebenwirkungen, die so schwerwiegend sind, dass sie eine weitere Behandlung ausschließen, u.a. das Cushing-Syndrom, Osteopenie / Osteoporose, Hyperglykämie oder neuropsychiatrische Nebenwirkungen, inkl. Insomnie im Zusammenhang mit der Behandlung mit Kortikosteroiden). ▪ Immunmodulatoren • Anzeichen und/oder Symptome einer anhaltend aktiven Erkrankung trotz einer Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe über min. drei Monate: ○ Orales AZA ($\geq 1,5$ mg/kg/Tag) oder 6-MP ($\geq 0,75$ mg/kg/Tag) oder Methotrexat (MTX) 25 mg (wöchentlich, intramuskulär oder s.c.), oder ○ Orales AZA oder 6-MP innerhalb des therapeutischen Bereichs, bestimmt durch Thioguanin-Metabolit-Testung, oder ○ eine Kombination aus einem Thiopurin und Allopurinol innerhalb des therapeutischen Bereichs, der durch Thioguanin-Metabolit-Testung bestimmt wird. • Vorgeschichte einer Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem Immunmodulator (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Übelkeit/Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Pankreatitis, auffällige Leberfunktionstests und Lymphopenie). UND Kein Versagen oder keine Unverträglichkeit gegenüber einem für die Behandlung von Morbus Crohn zugelassenen biologischen Arzneimittel (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor). Ein Abbruch der Behandlung trotz klinischen Nutzens gilt nicht als Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber der konventionellen Morbus Crohn-Therapie. ○ Patienten mit Versagen der Biologika-Therapie: Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen, einen Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit gegenüber einem bei Morbus Crohn zugelassenen Biologikum (wie Anti-TNF-Antikörpern oder Anti-Integrin Antikörper) entwickelt haben. Die Prüfärzte müssen in der Lage sein, die Vorgeschichte hinsichtlich der Induktions- und/oder Erhaltungsdosen adäquat zu dokumentieren. Die Patienten sollten eines der folgenden Kriterien erfüllen: ▪ Unzureichendes Therapieansprechen: Anzeichen und Symptome einer anhaltend aktiven Erkrankung trotz Induktionstherapie in einer für die Induktion zugelassenen Dosierung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wie sie in der Fachinformation oder dem Produktetikett zum Zeitpunkt der Anwendung angegeben war, oder ▪ Verlust des Therapieansprechens: Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen der aktiven Erkrankung während der Erhaltungstherapie in der zugelassenen Dosierung nach vorherigem klinischen Ansprechen, oder ▪ Unverträglichkeit: Vorgeschichte einer Unverträglichkeit gegenüber Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Vedolizumab, Natalizumab oder anderen zugelassenen Biologika (einschließlich, aber nicht beschränkt auf ein infusionsbedingtes Ereignis, Demyelinisierung, kongestive Herzinsuffizienz oder jedes anderes arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignis, das zu einer Dosisreduzierung oder zum Absetzen des Medikaments führt). Ein Abbruch der Behandlung trotz klinischen Nutzens gilt nicht als Versagen oder Unverträglichkeit gegenüber der Biologika-Therapie für Morbus Crohn. Patienten, die bereits eine zugelassene Biologika-Therapie erhalten haben und das Kriterium „Versagen der Biologika-Therapie“ nicht erfüllen, müssen das Kriterium „Patienten mit Versagen einer konventionellen Therapie“ erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu dürfen. Patienten, die bereits mit Prüfpräparaten zur Behandlung von Morbus Crohn behandelt wurden, müssen dennoch eines der beiden Einschlusskriterien erfüllen („Patienten mit Versagen einer konventionellen Therapie“ oder „Patienten mit Versagen der Biologika-Therapie“). Patienten, die beide Einschlusskriterien erfüllen, werden im Rahmen der Studie als Patienten mit „Versagen der Biologika-Therapie“ klassifiziert. <u>Kriterien für erlaubte Morbus Crohn-Medikationen</u> • Folgende Medikamente sind in stabiler Dosierung erlaubt: ○ orale 5-ASA-Therapie (die verschriebene Dosis muss für min. zwei Wochen vor der Eingangsendsoskopie stabil gewesen sein). ○ orale Kortikosteroid-Therapie (Prednison ≤ 30 mg/Tag oder Äquivalent oder Budesonid ≤ 9 mg/Tag, die verschriebene Dosis muss für min. zwei Wochen vor der Eingangsendsoskopie stabil gewesen sein). ○ AZA, 6-MP und MTX (die verschriebene Dosis muss für min. acht Wochen vor der Eingangsendsoskopie stabil gewesen sein).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Antibiotika speziell zur Behandlung von Morbus Crohn (die verschriebene Dosis muss für vier Wochen vor Baseline [2. Visite] stabil gewesen sein oder die Behandlung min. drei Wochen vor der Eingangsendsoskopie abgesetzt worden sein). <u>Studienspezifische Einschlusskriterien</u> • Patienten müssen in der Lage und bereit sein, die regelmäßigen Studienuntersuchungen einschließlich Endoskopie und täglicher Tagebucheinträge durchzuführen. • Patienten müssen zum Zeitpunkt des Screenings klinisch akzeptable Laborwerte aufweisen (Blutbild und klinische Chemie, siehe Protokoll für Details). Ausschlusskriterien: <u>Gastrointestinale Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit aktueller Diagnose von Colitis ulcerosa oder einer nicht klassifizierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung (früher bekannt als unbestimmte Kolitis) oder • einem Abszess bzw. Verdacht auf einen Abszess. Kürzlich aufgetretene kutane und perianale Abszesse sind kein Ausschlusskriterium, wenn sie min. drei Wochen bzw. bei intraabdominellen Abszessen acht Wochen vor Baseline drainiert, adäquat behandelt und abgeklungen sind, sofern kein weiterer chirurgischer Eingriff erforderlich ist. • Patienten mit Stoma, ileoanalem Pouch oder nach Ostomie • Patienten mit Darmresektion innerhalb von 6 Monaten vor Baseline (2. Visite) oder intraabdomineller Operation innerhalb von 3 Monaten vor Baseline (2. Visite). • Patienten mit Morbus Crohn-assoziierten Komplikationen, wie z.B. symptomatischen Strikturen oder Stenosen, Kurzdarmsyndrom oder jeder anderen Manifestation, die ○ voraussichtlich innerhalb von sechs Monaten nach dem Screening operiert werden müssten oder ○ die Verwendung des SES-CD, CDAI oder PRO2 zur Beurteilung des Therapieansprechens ausschließen oder ○ die Beurteilung des Behandlungseffekts beeinträchtigen könnten. <u>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit Adenomen, Dysplasien und gastrointestinalem Krebs</u> • Patienten mit einer Anamnese oder akutem Verdacht auf gastrointestinalen Krebs • Patienten mit einem aktuellen sporadischen adenomatösen Kolonpolypen von ≤ 10 mm, der nicht entfernt wurde. Nach vollständiger Entfernung kann der Patient für die Studie in Frage kommen, wenn die Histologie keine oder nur eine geringgradige Dysplasie und kein Malignom zeigt. • Patienten mit einem adenomatösen Polypen (einschließlich sporadischer Polypen) > 10 mm, Anzeichen einer Dysplasie (geringgradig, mit Ausnahme von geringgradigen sporadischen adenomatösen Kolonpolypen ≤ 10 mm nach vollständiger Entfernung- oder hochgradig) im Magen-Darm-Trakt oder einer serra tierten Läsion (mit oder ohne Dysplasie).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Kriterien für das Absetzen nicht erlaubter Medikationen</u> • Patienten, die innerhalb des angegebenen Zeitraums eine der folgenden Behandlungen für Morbus Crohn erhalten haben: ○ Kortikosteroid-Einläufe, Kortikosteroid-Zäpfchen oder eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden innerhalb von zwei Wochen vor der Eingangsendsoskopie. ○ 5-ASA-Einläufe oder 5-ASA-Zäpfchen innerhalb von zwei Wochen vor der Eingangsendsoskopie. ○ Immunmodulatorische Medikamente, einschließlich oraler und intravenöser Cyclosporine, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Thalidomid oder Januskinase-Inhibitoren innerhalb von vier Wochen vor der Eingangsendsoskopie. ▪ AZA, 6-MP und MTX sind in stabiler Dosierung erlaubt. ▪ Andere immunmodulatorische Medikamente sollten vor dem Screening mit dem Sponsor besprochen werden. ○ TNF-α-Antagonist (z.B. Infliximab, Adalimumab oder Certolizumab pegol) innerhalb von vier Wochen vor der Eingangsendsoskopie. ○ Integrin-Inhibitor (z.B. Vedolizumab) innerhalb von vier Wochen vor der Eingangsendsoskopie. ○ B- oder T-Zell-depletierende Substanzen (z.B. Rituximab, Alemtuzumab oder Visilizumab), innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (2. Visite). Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Eingangsendsoskopie eine anhaltende gezielte Lymphozyten-Depletion nachweisbar ist, sind von der Studie ausgeschlossen. ○ Jedes nicht-biologische Prüfpräparat, das innerhalb von vier Wochen oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor der Eingangsendsoskopie verabreicht wurde, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. ○ Jedes Biologikum, das innerhalb von acht Wochen oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor der Eingangsendsoskopie verabreicht wurde, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. ○ Leukozytenapherese (Leukapherese, z.B. Adacolumn) innerhalb von drei Wochen vor der Eingangsendsoskopie. ○ Interferon-Behandlung innerhalb von acht Wochen vor der Eingangsendsoskopie. ○ Natalizumab innerhalb von 12 Wochen vor der Eingangsendsoskopie. • Jede Vorbehandlung mit Anti-IL-23p19-Antikörpern (z.B. Risankizumab, Brazikumab, Guselkumab oder Tildrakizumab) unabhängig von der Indikation, auch im Rahmen einer Studie • Patienten, die einen Anti-IL-12/23p40-Antikörper (z.B. Ustekinumab) wegen Nichtansprechen, Verlust des Ansprechens oder Unverträglichkeit abgesetzt haben oder die mehr als die Induktionsdosis i.v. und eine Dosis s.c. erhalten haben • Hinweis: Teilnehmer, die bis zu einer Induktionsdosis i.v. und einer Dosis s.c. von Anti-IL 12/23p40-Antikörpern (z.B. Ustekinumab) erhalten haben, können eingeschlossen werden. Diese Teilnehmer müssen jedoch die Behandlung aus einem nicht-klinischen Grund (z.B. Versicherungswechsel) abgebrochen haben und mindestens 16 Wochen vor der Screening-Endoskopie abgesetzt worden sein. Die Aufnahme von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilnehmern, die dieses Kriterium erfüllen, war auf etwa 10% der Gesamtpopulation begrenzt. Patienten, die systemische Kortikosteroide für andere Erkrankungen als Morbus Crohn benötigen (ausgenommen Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebenniereninsuffizienz). <u>Ausschlusskriterien in Zusammenhang mit Infektionskrankheiten</u> • Patienten mit aktiver Tuberkulose, früherer aktiver Tuberkulose (ohne adäquate Behandlung) oder latenter Tuberkulose zum Zeitpunkt des Screenings oder früherer latenter Tuberkulose (ohne adäquate Prophylaxe). • Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening eine Impfung gegen Bacillus Calmette-Guerin oder innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening einen attenuierten Lebendimpfstoff erhalten haben oder dies während der Studiendauer planen. • Patienten mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV)/Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). • Patienten mit einer akuten oder chronischen Hepatitis-B-Infektion oder einem positiven Hepatitis-B-Test zum Zeitpunkt des Screenings. • Patienten mit einer aktuellen Hepatitis-C-Infektion oder einem positiven Hepatitis-C-Test im Screening. • Patienten mit <i>Clostridium difficile</i> oder anderen Darminfektionen innerhalb von 30 Tagen vor der Eingangsendoskopie oder mit einem positiven Test auf <i>Clostridium difficile</i> oder andere Darmpathogene beim Screening. Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer Cytomegalovirus-assoziierten Kolitis müssen eine adäquate Behandlung und eine Remission der Symptome für mindestens drei Monate vor der Eingangsendoskopie aufweisen. • Patienten mit schwerwiegenden, opportunistischen oder chronischen/rezidivierenden extraintestinalen Infektionen sollten adäquat behandelt werden und antibiotikafrei ohne Rückfall für 30 Tage vor dem Screening sein. Zu diesen Infektionen zählen u.a.: ○ Infektionen, die eine intravenöse Antibiotikagabe erfordern ○ Infektionen, die eine Hospitalisierung erfordern ○ Infektionen, die als opportunistisch gelten ○ Chronische, rezidivierende Infektionen (z.B. Osteomyelitis, rezidivierende Cellulitis). Patienten mit nur rezidivierendem, mildem und unkompliziertem orolabialem und/oder genitalem Herpes können mit dem medizinischen Monitor besprochen werden, um die Relevanz der Infektion für die Studienteilnahme zu bestimmen. Patienten mit einer opportunistischen Infektion oder einer chronischen, rezidivierenden Infektion (innerhalb der letzten 60 Tage vor der 2. Visite) sollten im Einzelfall mit dem medizinischen Monitor besprochen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit aktueller oder kürzlich aufgetretener akuter, aktiver, nicht schwerwiegender extraintestinaler Infektion, für die Anzeichen und/oder Symptome vorhanden sind oder deren Behandlung zwei Wochen vor dem Screening noch nicht abgeschlossen ist. • Patienten mit Anzeichen einer aktiven/infektiösen Herpes-Zoster-Infektion innerhalb der letzten acht Wochen vor dem Screening. <u>Allgemeine Ausschlusskriterien</u> • Patienten, die innerhalb der letzten 10 Jahre an einem Lymphom, einer Leukämie oder einer anderen malignen Veränderung erkrankt sind, ausgenommen: ○ Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, das adäquat behandelt wurde und seit einem Jahr keine Anzeichen von Metastasen zeigte. ○ Carcinoma in situ der Cervix uteri, das adäquat behandelt wurde und innerhalb von drei Jahren vor Baseline keine Anzeichen für ein Rezidiv zeigte. • Mitarbeiter des Prüfzentrums, die direkt an der Studie beteiligt sind, oder deren direkte Angehörige. • Mitarbeiter von Lilly oder Dritten, die an der Studie beteiligt sind. • Patienten, die derzeit an einer anderen interventionellen, klinischen Studie oder anderen medizinischen Untersuchung beteiligt sind, die medizinisch oder wissenschaftlich nicht mit dieser Studie vereinbar ist. • Patienten, die diese Studie oder eine andere Studie mit Mirikizumab abgeschlossen oder vorzeitig beendet haben. Davon ausgenommen sind Patienten im Re-Screening-Prozess. • Patienten, die sich vor dem Screening einem extraabdominellen chirurgischen Eingriff unterzogen haben, von dem sie sich nicht vollständig erholt haben. • Patienten mit einer signifikanten, unkontrollierten neuropsychiatrischen Erkrankung oder nach Ansicht des Prüfarztes suizidgefährdet sind, oder ○ Die Frage 4 oder 5 der „Columbia-Suicide Severity rating Scale“ (C-SSRS) zu Suizidgedanken während des Screenings (1. Visite) vor der Behandlung bei der 2. Visite mit „ja“ beantwortet haben, oder ○ Die Fragen zu suizidalem Verhalten während des Screenings (1. Visite) vor der Behandlung bei der 2. Visite mit „ja“ beantwortet haben, und ○ Suizidale Gedanken oder Verhalten innerhalb des letzten Monats. • Patienten mit einer instabilen oder unkontrollierten Erkrankung (einschließlich, aber nicht beschränkt auf zerebro-kardiovaskuläre, respiratorische, gastrointestinale außer Morbus Crohn, hepatische, renale, endokrine, hämatologische oder neurologische Erkrankungen), die möglicherweise die Patientensicherheit gefährden oder die Beurteilung der Wirksamkeit beeinträchtigen könnte. • Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil von Mirikizumab oder Ustekinumab

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten nach Organtransplantation oder Transplantation hämatopoetischer Stammzellen • Patienten, die nicht bereit oder in der Lage sind, ein Datenerfassungsgerät zur täglichen Datenerhebung zu verwenden oder nicht in der Lage sind, andere Studienprozeduren durchzuführen. • 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. • 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. • Patienten, die derzeit oder innerhalb des letzten Jahres alkohol- und/oder drogenabhängig sind bzw. waren. • Patienten mit einem abnormalen 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), das nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors das Risiko im Zusammenhang mit der Teilnahme an der Studie erhöht. Patienten, die parenteral ernährt werden und einen venösen Zugang über eine zentrale Vene und/oder einen zentralvenösen Katheter benötigen oder hauptsächlich enteral mit begrenzter oraler Aufnahme ernährt werden. • Patienten, die Marihuana, einschließlich Cannabidiol-Öl, konsumieren (zu medizinischen und nicht medizinischen Zwecken). Der Konsum muss vor dem Screening eingestellt werden und ist für die Dauer der Studie verboten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Eli Lilly and Company. Die VIVID-1 Studie wurde in 328 Zentren mit insgesamt 1.152 randomisierten Teilnehmern in den folgenden Ländern (33) durchgeführt: Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, China, Kroatien, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Israel, Italien, Japan, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Südkorea, Spanien, Schweiz, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In der VIVID-1 Studie erhielten die Patienten je nach Behandlungsgruppe Mirikizumab, Ustekinumab oder Placebo: Es gab zwei Studienperioden: • Induktionsphase (Woche 0-12) mit drei Behandlungsarmen: Mirikizumab, Ustekinumab und Placebo • Erhaltungsphase (Woche 12-52) mit vier Behandlungsarmen: Mirikizumab, Ustekinumab, Placebo-Responder und Placebo-Nonresponder Die Interventionen variierten je nach Behandlungsgruppe und Periode, wie folgt: • Mirikizumab ○ Induktionsphase (Periode 1): 12 Wochen (Woche 0-12): Mirikizumab 900 mg (3 x 300 mg), i.v., alle vier Wochen (Woche 0, 4 und 8).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Erhaltungsphase (Periode 2): 40 Wochen (Woche 12-52): Mirikizumab 300 mg (1 x 100 mg + 1 x 200 mg) s.c., alle vier Wochen. • Ustekinumab ○ Induktionsphase (Periode 1): 12 Wochen (Woche 0-12): Ustekinumab ca. 6 mg/kg, i.v. (erste Dosis in Woche 0, anschließend 90 mg, s.c., alle acht Wochen beginnend ab Woche 8) ○ Erhaltungsphase (Periode 2): 40 Wochen (Woche 12-52): Ustekinumab 90 mg, s.c., alle acht Wochen. • Placebo ○ Induktionsphase (Periode 1): 12 Wochen (Woche 0-12): Placebo, i.v., alle vier Wochen Placebo-Responder (mindestens 30%ige Abnahme der Stuhlfrequenz und/oder abdominellen Schmerzen und Werte nicht schlechter als zu Baseline) zu Woche 12: Placebo ○ Placebo, i.v. (Woche 12-20) ○ Placebo, s.c. (Woche 24-52) Placebo-Nonresponder zu Woche 12: Mirikizumab ○ Mirikizumab 900 mg, i.v., alle vier Wochen (Woche 12-24). ○ Mirikizumab 300 mg s.c., alle vier Wochen (Woche 24-52). Alle Patienten des Mirikizumab- und Ustekinumab-Arms erhielten zusätzlich ein Placebo i.v. und/oder s.c.. Die Behandlung mit Placebo war dabei an den jeweils anderen aktiven Arm angepasst (Double-Dummy-Design). Verabreichung Mirikizumab, Ustekinumab und Placebo wurden in den Prüfbzentren in Form von Ampullen (15 ml Mirikizumab oder Placebo, 26 ml Ustekinumab) oder Fertigspritzen (1 und 2 ml Mirikizumab oder Placebo, 1 ml Ustekinumab oder Placebo) jeweils zur Einmalverwendung bereit gestellt. Alle Teilnehmer sollten nach der i.v. Verabreichung für mindestens eine Stunde überwacht werden, entsprechend der Praxis des Prüfarztes oder lokaler Standards. Die s.c. Injektionen durften nicht vor Abschluss der i.v. Infusionen erfolgen, allerdings während der Überwachungsphase nach erfolgter Infusion.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	Wenn nicht anders angegeben beziehen sich alle Endpunkte auf den Vergleich zwischen Mirikizumab und Placebo. Ko-primäre Endpunkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein klinisches Ansprechen nach PRO (definiert als min. 30% Abnahme der Stuhlfrequenz und/oder abdominalen Schmerzen und jeweils nicht schlechter als zu Baseline) und zu Woche 52 ein endoskopisches Ansprechen (definiert als $\geq 50\%$ Abnahme des SES-CD-Gesamtscores gegenüber Baseline) erreichen. • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein klinisches Ansprechen nach PRO und zu Woche 52 eine klinische Remission nach CDAI (definiert als CDAI-Gesamtpunktzahl < 150) erreichen. Wesentliche sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten, die zu Woche 52 ein endoskopisches Ansprechen erreichen. • Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine klinische Remission nach CDAI erreichen. • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein endoskopisches Ansprechen erreichen. • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 eine endoskopische Remission gemäß SES-CD-Gesamtscore ≤ 4 (definiert als SES-CD-Gesamtscore ≤ 4 und Abnahme um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline und kein Subscore > 1), erreichen. • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 eine klinische Remission nach CDAI erreichen. • Veränderung des FACIT-Fatigue Scores zu Woche 12 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein klinisches Ansprechen nach PRO und einen der folgenden Endpunkte erreichen: ○ Klinische Remission nach PRO zu Woche 52 ○ Endoskopische Remission definiert als SES-CD-Gesamtscore ≤ 4, zu Woche 52 ○ Kortikosteroidfrei von Woche 40-52 und klinische Remission nach CDAI zu Woche 52 • Anteil der Patienten, die folgende Endpunkte zu Woche 52 erreichen (Mirikizumab vs. Ustekinumab): ○ Endoskopisches Ansprechen. ○ Klinische Remission nach CDAI. Weitere sekundäre Endpunkte • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 folgende Endpunkte erreichen: ○ Klinische Remission nach PRO ○ Klinisches Ansprechen nach CDAI ○ Endoskopische Remission (definiert als SES-CD-Gesamtscore ≤ 2) ○ Endoskopisches Ansprechen und klinisches Ansprechen nach CDAI ○ Endoskopisches Ansprechen und klinische Remission nach CDAI ○ Urgency NRS ≤ 2 in Patienten, die zu Baseline Urgency NRS ≥ 3 aufzeigten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein klinisches Ansprechen nach PRO und einen der folgenden Endpunkte erreichen: - Klinisches Ansprechen nach CDAI zu Woche 52. - Klinisches Ansprechen nach PRO zu Woche 52. - Endoskopische Remission (definiert als SES-CD-Gesamtscore ≤ 2) zu Woche 52. - Stabilität der klinischen Remission nach CDAI von Woche 12-52. - Dauerhaftigkeit des endoskopischen Ansprechens zu Woche 12 und 52. - Dauerhaftigkeit der endoskopischen Remission SES-CD ≤ 4 zu Woche 12 und 52. - Endoskopische Remission (definiert als SES-CD-Gesamtscore ≤ 4) und klinische Remission nach CDAI zu Woche 52. - Endoskopisches Ansprechen und klinische Remission nach CDAI zu Woche 52. - Kortikosteroidfrei von Woche 40-52 und klinische Remission nach CDAI zu Woche 52, in Patienten, die zu Baseline Kortikosteroide einnahmen - Urgency NRS ≤ 2 zu Woche 52 in Patienten, die zu Baseline Urgency NRS ≥ 3 aufzeigten - Veränderung der Urgency NRS zu Woche 52 gegenüber Baseline - Anteil der Patienten, die zu Woche 4 ein klinisches Ansprechen nach CDAI erreichen. - Anteil der Patienten, die ein klinisches Ansprechen nach PRO zu Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 52 erreichen (mITT-Population). - Anteil der Patienten, die ein klinisches Ansprechen nach PRO zu Woche 12 und klinische Remission nach CDAI zu Woche 52 erreichen (mITT-Population). - Anteil der Patienten getrennt nach Versagen nach konventioneller bzw. Biologika-Therapie, die zu Woche 12 - Endoskopisches Ansprechen erreichen. - Klinische Remission nach CDAI erreichen. - Anteil der Patienten, die ein klinisches Ansprechen nach PRO zu Woche 12 sowie einen der folgenden Endpunkte zu Woche 52 erreichen, getrennt nach Versagen nach konventioneller bzw. Biologika-Therapie: - Endoskopisches Ansprechen - Endoskopische Remission SES-CD-Gesamtscore ≤ 4 - Klinische Remission nach CDAI - Anzahl der Patienten, die folgende Endpunkte im Laufe der Zeit erreichen: - Klinische Remission nach CDAI - Klinisches Ansprechen nach CDAI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Klinische Remission nach PRO ○ Klinisches Ansprechen nach PRO • Veränderungen zu Woche 12 und 52 gegenüber Baseline für folgenden Endpunkte: ○ C-reaktives Protein ○ Fäkal Calprotectin ○ FACIT-Fatigue-Score (nur zu Woche 52) ○ Europäischer Index der Lebensqualität (EQ-5D-5L) ○ Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease (WPAI-CD) Score ○ Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Version 2, akute Scores. ○ Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) • Anteil der Patienten mit: ○ Ohne extraintestinale Manifestationen (EIMs) bei Patienten mit EIMs zu Baseline ○ Morbus Crohn-assoziierten Besuchen in der Notaufnahme ○ Morbus Crohn-assoziierten Hospitalisierungen ○ Morbus Crohn-assoziierten Operationen • Anteil der Patienten, die zu Woche 12 ein klinisches Ansprechen nach PRO sowie einen der folgenden Endpunkte zu Woche 24 und 52 erreichen: ○ $\geq 50\%$ Reduktion der Anzahl der drainierenden, kutanen Fisteln gegenüber Baseline ○ Verschluss der drainierenden, kutanen Fisteln bei Patienten mit drainierenden Fisteln zu Baseline • Anteil der Patienten, die folgende Endpunkte erreichen (Mirikizumab vs. Ustekinumab): ○ Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 ○ Endoskopische Remission nach SES-CD-Gesamtscore ≤ 4 zu Woche 52 ○ Klinische Remission nach CDAI zu Woche 12 ○ Klinisches Ansprechen nach CDAI zu Woche 12 ○ Klinisches Ansprechen nach CDAI zu Woche 52 ○ Kortikosteroidfreie klinische Remission nach CDAI zu Woche 52 ○ Klinisches Ansprechen nach PRO zu Woche 12 ○ Klinisches Ansprechen nach PRO zu Woche 52 ○ Klinische Remission nach PRO zu Woche 12 ○ Klinische Remission nach PRO zu Woche 52 • Anteil der Patienten, die folgende Endpunkte erreichen, getrennt nach Versagen nach konventioneller bzw. Biologika-Therapie (Mirikizumab vs. Ustekinumab):

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Endoskopisches Ansprechen zu Woche 52. ○ Endoskopische Remission nach SES-CD-Gesamtscore ≤ 4 zu Woche 52 ○ Klinische Remission nach CDAI zu Woche 52 ○ Endoskopisches Ansprechen zu Woche 12 ○ Klinische Remission nach CDAI zu Woche 12 • Clearance und Verteilungsvolumen von Mirikizumab • Zusammenhang zwischen der Mirikizumab-Exposition und der Wirksamkeit Tertiäre/Explorative Endpunkte • Anteil der Patienten, die ein histologisches Ansprechen (wie in der Histopathologie-Charta definiert) erreichen. Die patientenberichteten Endpunkte wurden entweder mittels eines elektronischen Tagebuchs (u.a. patientenberichtete CDAI-Komponenten, Urgency NRS, PGRS) oder Tablets (QIDS-SR16, FACIT-Fatigue, IBDQ, EQ-5D-5L, SF-36 A-cute, WPAI-CD, IBD-DI und PGIC) erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Änderungen aus Protokoll-Amendment a (8. April 2020)</u> Anpassung des Protokolls an den genehmigten SAP und Ergänzung folgender Ziele und Endpunkte: • Wirksamkeit von Mirikizumab im Vergleich zu Placebo anhand des klinischen Ansprechens nach CDAI als weiterer sekundärer Endpunkt • Vergleich von Mirikizumab vs. Placebo für endoskopisches Ansprechen und klinische Remission nach PRO als weiterer sekundärer Endpunkt • FACIT-Fatigue-Score zur Liste der Gesundheitserhebungen/Endpunkte zur Lebensqualität <u>Änderungen aus Protokoll-Amendment c (1. April 2021)</u> • Ergänzung eines weiteren sekundären Ziels und Endpunkts zur Bewertung des endoskopischen Ansprechens und der klinischen Remission zur Klarstellung • Ergänzung der Definition des primären Analysesets PAS zur Klarstellung (definiert als alle Patienten der mITT-Population mit einem SES-CD-Gesamtscore ≥ 7 oder ≥ 4 bei isolierter ilealer Erkrankung) <u>Änderungen des Protokoll-Amendment d (7. Februar 2022):</u> Der ko-primäre Endpunkt und sekundäre Endpunkte wurden aufgrund von Feedback durch die FDA überarbeitet. Der ko-primäre Endpunkt wurde von endoskopischem Ansprechen zu Woche 52 und klinischer Remission gemäß PRO zu Woche 52 geändert in folgende kombinierte ko-primäre Endpunkte: • Klinisches Ansprechen nach PRO zu Woche 12 und endoskopisches Ansprechen zu Woche 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Klinisches Ansprechen nach PRO zu Woche 12 und klinische Remission nach CDAI zu Woche 52 Aktualisierung der folgenden wesentlichen und weiteren sekundären Ziele und Endpunkte aufgrund von Feedback durch die FDA: - Klinische Remission nach CDAI zu Woche 12 und 52 - Klinisches Ansprechen nach PRO zu Woche 12 - Klinische Remission nach PRO zu Woche 52 - Kortikosteroidfrei und klinische Remission nach CDAI (ersetzt PRO) zu Woche 52 - Stabilität der klinischen Remission nach CDAI (ersetzt PRO) Ergänzung der folgenden sekundären Ziele und Endpunkte aufgrund von Feedback durch die FDA: - Urgency NRS zu Woche 12 und 52 - Remission des imperativen Stuhldrangs zu Woche 52 - Klinische Remission nach CDAI (ersetzt PRO) zu Woche 4 Das Amendment d wurde intern genehmigt, aber aufgrund eines Fehlers in der Fußnote nicht implementiert. Mit Protokoll-Amendment e (23.02.2022) wurden alle Änderungen aus Amendment d implementiert. <u>Analysen nach der Entblindung/Datenbanksperr und Post-hoc-Analysen:</u> Der Endpunkt alternative endoskopische Remission (SES-CD-Gesamtscore ≤ 4 , Abnahme um mindestens 2 Punkte gegenüber Baseline und kein Subscore >1) wurde nach dem primären Datenbankschluss analysiert. Der Endpunkt entspricht wahrscheinlich den Analysen für andere kürzlich zugelassene Therapien und dadurch wird eine Missklassifikation von Patienten vermieden, die nur ein aphthöses Geschwür bei ansonsten normaler Schleimhaut aufweisen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde angenommen, dass 3.000 Patienten gescreent werden müssen, um eine Studienpopulation von ca. 1.100 Patienten zu erreichen. Diese sollten im Verhältnis 6:3:2 randomisiert werden: Mirikizumab (n=600), Ustekinumab (n=300) und Placebo (n=200). Bei der Fallzahlplanung wurde angenommen, dass 90% der randomisierten Patienten der Definition des primären Analysesets (PAS) entsprechen. Bei einer Fallzahl von 990 Patienten (n=540 Mirikizumab und n=180 Placebo) wurde angenommen, dass die Studie eine Power von $>90\%$ zum Nachweis der Überlegenheit von Mirikizumab gegenüber Placebo für die ko-primären Endpunkte hat. Diese Power basiert auf einem zweiseitigen χ^2-Test mit einem Alpha von 0,005 und der Annahme, dass die Ansprechraten für die ko-primären Endpunkte 33% für Mirikizumab und 10% für Placebo betragen.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die auf dem PAS basierende Stichprobengröße weist eine statistische Power von >90% auf, um eine Überlegenheit von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab hinsichtlich des endoskopischen Ansprechens in Woche 52 nachzuweisen. Diese Berechnung basiert auf einem zweiseitigen Chi²-Test mit einem Alpha von 0,045. Zudem wurde angenommen, dass der Unterschied zwischen Mirikizumab und Ustekinumab hinsichtlich des endoskopischen Ansprechens in Woche 52 mindestens 16% beträgt. Vor Einschluss des letzten Patienten konnte eine weitere verblindete Fallzahlschätzung durchgeführt werden. Hierzu sollten die Ansprechraten aus den verblindeten Daten mit den angenommenen Ansprechraten verglichen werden. Die Fallzahl der Studie konnte zwischen einem Minimum von 1.100 Patienten und einem prädefinierten Maximum von 1.210 Patienten liegen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine formalen Zwischenanalysen für die Bewertung der Wirksamkeit geplant. Ein unabhängiges Komitee zur Datenüberwachung (Data Monitoring Committee, DMC) bewertete regelmäßig die unverblindeten Sicherheitsdaten aus den Studien VIVID-1 und VIVID-2 bei Patienten mit Morbus Crohn. Das DMC konnte entscheidende Daten zur Wirksamkeit anfordern, um diese mit den Sicherheitsdaten in Relation zu setzen und eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles vornehmen zu können. Ein Studienabbruch aufgrund positiver Wirksamkeitsergebnisse war jedoch ausgeschlossen. Eine Alpha-Adjustierung war für diese Analysen nicht vorgesehen. Die Studie wird abgebrochen, wenn der Sponsor oder Bevollmächtigte dies aus medizinischen, Sicherheits-, behördlichen oder anderen Gründen entsprechend der geltenden Gesetze, Vorschriften und Good Clinical Practice (GCP) für notwendig erachtet. Aus diesen Gründen konnten auch Studienzentren geschlossen werden, wenn dies nach Einschätzung des Sponsors oder Bevollmächtigten, Prüfarztes oder der Ethikkommission notwendig war.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines „Interactive-Web-Response-Systems“ (IWRS).
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zu Visite 2 im Verhältnis 6:3:2 auf die drei Studienarme Mirikizumab, Ustekinumab und Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vortherapie (Biologika-Versager: ja vs. nein), der Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja vs. nein), der SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12 vs. ≥12), der Region (Nordamerika vs. Europa vs. Andere) und entweder der Stuhlfrequenz zu Baseline ≥7 und/oder abdominellen Schmerzen zu Baseline ≥2,5 (ja vs. nein). Die Stratifizierung wurde mittels IWRS kontrolliert. Patienten im Placeboarm, die in Woche 12 als Nonresponder identifiziert wurden (definiert als Patienten, die keine 30%ige Reduktion der Stuhlfrequenz und/oder der abdominellen Schmerzen sowie keine Verschlechterung der Werte im Vergleich zur Baseline aufwiesen), wurden für den Rest der Studie verblindet Mirikizumab (Induktionstherapie

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gefolgt von Erhaltungstherapie) zugeteilt. Patienten im Placeboarm, die in Woche 12 ein klinisches Ansprechen zeigten, erhielten bis zum Ende der Studie weiterhin Placebo.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS, wodurch die Verblindung aller relevanten Beteiligten hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsarmen gewährleistet war. Um die Verblindung trotz der Unterschiede hinsichtlich der Behandlung und Anwendungshäufigkeit aufrecht zu erhalten, hatte die Studie ein Double-Dummy-Design. Die Patienten des Mirikizumab- und des Ustekinumab-Arms erhielten ein Placebo (je nach Bedarf i.v. und/oder s.c.), das dem Präparat des jeweils anderen Studienarms entsprach. Die Patienten im Placeboarm erhielten das Placebo i.v. und s.c. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde die Anzahl der Lilly-Mitarbeiter, die Zugang zur Randomisierungstabelle und zur Zuteilung der Studienmedikation hatten, auf ein Minimum reduziert. Diese Lilly-Mitarbeiter hatten zu keinem Zeitpunkt Kontakt zu Personen in den Prüfbzentren. Der SAP, Version 2, basierend auf dem Protokoll-Amendment e, mit dem Feedback von der FDA hinsichtlich der ko-primären und sekundären Endpunkte entsprochen wurde, wurde am 23.08.2023 genehmigt, d.h. vor der Entblindung und Datenbanksperre. Das Studienteam des Sponsors blieb bis zur Datenbanksperre für den primären Endpunkt am 4. Oktober 2023 verblindet. Für die Bereitstellung der Studienmedikation war am Studienzentrum keine Entblindung erforderlich.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte durch eine computergenerierte Zufallsreihenfolge durch IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Bei der VIVID-1 Studie handelte es sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design, bei der alle Behandlungen verblindet waren (siehe Item 9). Um die Einhaltung der Verblindung zu gewährleisten, wurde die Anzahl der Lilly-Mitarbeiter, die Zugang zur Randomisierungstabelle und zur Zuteilung zu der Studienmedikation hatten, auf ein Minimum reduziert. Diese Lilly-Mitarbeiter hatten zu keinem Zeitpunkt Kontakt zu Personen in den Studienzentren. Das unabhängige DMC erhielt unverblindete Daten, um seinen Aufgaben gemäß DMC-Charta gerecht zu werden (siehe Item 7b). Jegliche Studienbeurteilungen wurden von verblindetem Studienpersonal durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Mirikizumab, Ustekinumab und Placebo wurden in Fertigspritzen oder Ampullen zum Einmalgebrauch dargereicht. Diese waren dabei äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis des primären Analysesets (PAS) durchgeführt. Für die Analysen der ko-primären und wesentlichen sekundären Endpunkte wurde eine Multiplizitätsanpassung durchgeführt. Hierbei wurde ein vordefiniertes grafisches Schema [136, 137] zur Kontrolle der Family-Wise Error Rate (FWER) auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ implementiert. Für die Analyse wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe 1 umfasste die ko-primären und wesentlichen sekundären Endpunkte im Vergleich zu Placebo. Gruppe 2 umfasste die ko-primären und wesentlichen sekundären Endpunkte im Vergleich zu Ustekinumab. Für die Analysen der Gruppe 1 mit einem FWER von 0,00, wurden ein zweiseitiges 99,5%-KI sowie der p-Wert angegeben. Wenn alle Hypothesen der Gruppe 1 abgelehnt wurden, wurde für die Analysen der Gruppe 2 eine FWER von 0,05 mit zweiseitigem 95%-KI und p-Wert verwendet. Wenn min. eine der Hypothesen der Gruppe 1 nicht verworfen werden konnte, wurden die Analysen der Gruppe 2 mit einer FWER von 0,045 mit zweiseitigem 95,5%-KI und p-Wert durchgeführt. Für weitere sekundäre Endpunkte ohne Multiplizitätsanpassung wurden die Hypothesen (Überlegenheit) mit einem zweiseitigen $\alpha=0,05$ getestet. Die entsprechenden p-Werte mit ihren zweiseitigen 95%-KI wurden ebenfalls angegeben. Für die Auswertung der ko-primären Endpunkte und anderer binärer Wirksamkeitsendpunkte wurden die folgenden Auswertungen durchgeführt: • Unadjustierte Proportionen jeder Interventionsgruppe mit zweiseitigem asymptotischen (nicht kontinuieritäts-korrigierten) KI • Schätzung der gemeinsamen Risikodifferenz mit zweiseitigem KI [138], stratifiziert nach Biologika-Versager (ja vs. nein), SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12 vs. ≥ 12), und entweder Stuhlfrequenz zu Baseline ≥ 7 und/oder abdominelle Schmerzen zu Baseline $\geq 2,5$ (ja vs. unbekannt/nein). Die korrespondierenden KI wurden nach der Methode von Mantel-Haenszel-Sato berechnet. • Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, adjustiert nach den oben genannten Stratifizierungsfaktoren, durchgeführt. Der CMH p-Wert, die adjustierten CMH Odds Ratios mit den zugehörigen zweiseitigen asymptotischen (nicht kontinuieritätskorrigierten) KI, der CMH χ^2-p-Wert sowie die relativen Risiken mit zweiseitigem KI wurden angegeben. Außerdem wurden die absoluten Unterschiede zwischen den Studienarmen mit den jeweiligen 2-seitigen KI angegeben.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalysen für binäre Endpunkte wurden mittels einer logistischen Regression nach Firth penalized likelihood [139], unter Angabe der KI, durchgeführt. Vergleiche der Studieninterventionen mit kontinuierlichen Wirksamkeits- und Ergebnisvariablen wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) und den Kovariablen Studienintervention, Biologika -Versager (ja vs. nein), SES-CD Gesamtscore zu Baseline (<12 vs. ≥ 12), und entweder Stuhl Frequenz zu Baseline ≥ 7 und/oder abdominellen Schmerzen zu Baseline $\geq 2,5$ (ja vs. unbekannt/nein) und Baseline Gesamtpunktzahlen, durchgeführt. Typ III-Quadratsummen für LS-Mittelwerte wurden für den statistischen Vergleich zwischen den Interventionsgruppen der Studie verwendet. Die LS-Mittelwertdifferenz, der Standardfehler, der p-Wert und ein zweiseitiges KI wurden angegeben. Sensitivitätsanalysen für kontinuierliche Endpunkte wurden mittels eingeschränkter Maximum-likelihood Mixed Model repeated measures (MMRM) durchgeführt. Fehlende Werte wurden mit folgenden Methoden adressiert: • Nonresponder Imputation (NRI) • Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM) • Modified Baseline Observation Carried Forward (mBOCF) • Modified Nonresponder Imputation (mNRI) • Tipping Point Analysis Zur Untersuchung der Nichtunterlegenheit von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab wurden die zweiseitigen 95%- bzw. 95,5%-KIs des geschätzten gemeinsamen Risikounterschieds herangezogen. Um eine Nichtunterlegenheit von Mirikizumab feststellen zu können, musste die Differenz der oberen KIs von Ustekinumab und Mirikizumab einen niedrigeren Wert als die präspezifizierte Nichtunterlegenheitsspanne (5%, 8% und 10%) aufweisen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Studie war nicht für Subgruppenanalysen ausgelegt; daher wurden diese explorativ ausgewertet. Sicherheits-Subgruppenanalyse: Unerwünschte Ereignisse, die bei der Behandlung aufgetreten sind, wurden für die Subgruppe der Biologika-Versager analysiert. Wirksamkeits-Subgruppenanalysen: Folgende Subgruppen wurden für die primären und wesentlichen sekundären Endpunkt des PAS analysiert: • Alter Gruppe 1 (<65 Jahre / ≥65 Jahre) • Alter Gruppe 2 (<40 Jahre / ≥40 Jahre) • Geschlecht (weiblich / männlich) • Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch / nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch) • Abstammung/Ethnische Zugehörigkeit (amerikanisch nativ oder Alaska nativ / asiatisch / schwarz oder afro-amerikanisch / hawaiianisch oder pazifisch nativ / kaukasisch / multiple) • Geografische Region Gruppe 1 (Nordamerika / Europa / andere) • Geografische Region Gruppe 2 (Asien / Nordamerika / Zentralamerika oder Südamerika / Europa und restliche Welt) • Gewicht (≥100 kg / <100 kg) • BMI (untergewichtig / normal / übergewichtig / fettleibig / extrem fettleibig) • Raucherstatus (nie / derzeit / ehemals) • Vorherige Biologika-Therapie (ja / nein) • Vorheriges Biologika-Versagen (ja / nein) • Unzureichendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens auf Biologika (ja / nein) • Vorheriges Versagen auf eine Anti-TNF-Therapie (ja / nein) • Vorheriges Versagen auf eine Anti-Integrin-Therapie (ja / nein) • Einnahme von Kortikosteroiden zu Baseline (ja / nein) • Einnahme von Immunmodulatoren zu Baseline (ja / nein) • Dauer des Morbus Crohn (<1 Jahr / ≥1 bis <5 Jahre / ≥5 Jahre) • Krankheitslokalisation zu Baseline (Ileum isoliert / Kolon isoliert / Ileokolon) • Fäkalen Calprotectin zu Baseline (≤250 µg/g / >250 µg/g) • C-reaktives Protein zu Baseline (≤10 mg/L / >10 mg/L)

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• SES-CD-Gesamtscore zu Baseline (<12 / ≥12) • Durchschnittliche abdominale Schmerzen zu Baseline (<2 / ≥2) • Durchschnittliche Stuhlfrequenz zu Baseline (<7 / ≥7) • CDAI-Gesamtpunktzahl zu Baseline Gruppe 1 (<300 / ≥300) • CDAI-Gesamtpunktzahl zu Baseline Gruppe 2 (<150 / ≥150 bis 220 / ≥220 bis ≤450 / >450)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: 1.152 • Mirikizumab: 631 • Ustekinumab: 309 • Placebo: 212 (Placebo-Responder 127, Placebo-Nonresponder: 85) b) Gesamt: 1.150 • Mirikizumab: 630 • Ustekinumab: 309 • Placebo: 211 (Placebo-Responder 126, Placebo-Nonresponder: 85) c) Gesamt: 1.065 • Mirikizumab: 579 • Ustekinumab: 287 • Placebo: 199 (Placebo-Responder 119, Placebo-Nonresponder: 80)

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation									
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Grund	UE	Tod	Fehlende Wirksamkeit	Lost to Follow-Up	Andere Gründe	Protokollverletzungen	Wunsch des Patienten	Schwangerschaft	Entscheidung des Arztes
		Abbruch während der Induktionsphase									
		Mirikizumab	12	0	1	2	0	1	3	0	0
		Ustekinumab	1	0	1	0	1	4	5	0	0
		Placebo	8	1	2	0	0	2	3	0	0
		Gesamt	21	1	4	2	1	7	11	0	0
		Abbruch nach der Induktions- und vor der Erhaltungsphase									
		Mirikizumab	3	0	4	0	1	0	3	1	0
		Ustekinumab	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		Placebo	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		Gesamt	4	0	4	0	1	0	5	1	0
		Abbruch vor der Erhaltungsphase									
Mirikizumab	15	0	5	2	1	1	6	1	0		

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation									
		Ustekinumab	1	0	1	0	1	4	6	0	0
		Placebo	9	1	2	0	0	2	4	0	0
		Gesamt	25	1	8	2	2	7	16	1	0
		Abbruch während der Erhaltungsphase									
		Mirikizumab	17	0	14	3	2	1	23	3	1
		Ustekinumab	6	1	10	0	3	1	9	1	0
		Placebo	9	0	11	0	0	0	9	1	2
		Placebo Nonresponder/Mirikizumab	4	1	7	0	1	1	0	0	0
		Gesamt	36	2	42	3	6	3	41	5	3
14	Aufahme / Rekrutierung										
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieninitiationsdatum (erste Patientenvisite): 23. Juli 2019 Studienende (letzte Patientenvisite): 23. August 2023 Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 4. Oktober 2023 (finale Analyse für die primären Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 52) Patienten, die die Erhaltungstherapie mit Visite 17 (Woche 52) abgeschlossen hatten, hatten bei entsprechender Eignung die Möglichkeit, anschließend an der Studie VIVID-2 teilzunehmen. Nicht geeignete Patienten oder Patienten, die nicht an der VIVID-2-Studie teilnehmen wollten, wurden gebeten, die protokollgemäß geplante Nachbeobachtung abzuschließen.									
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.									
a: nach CONSORT 2010.											

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

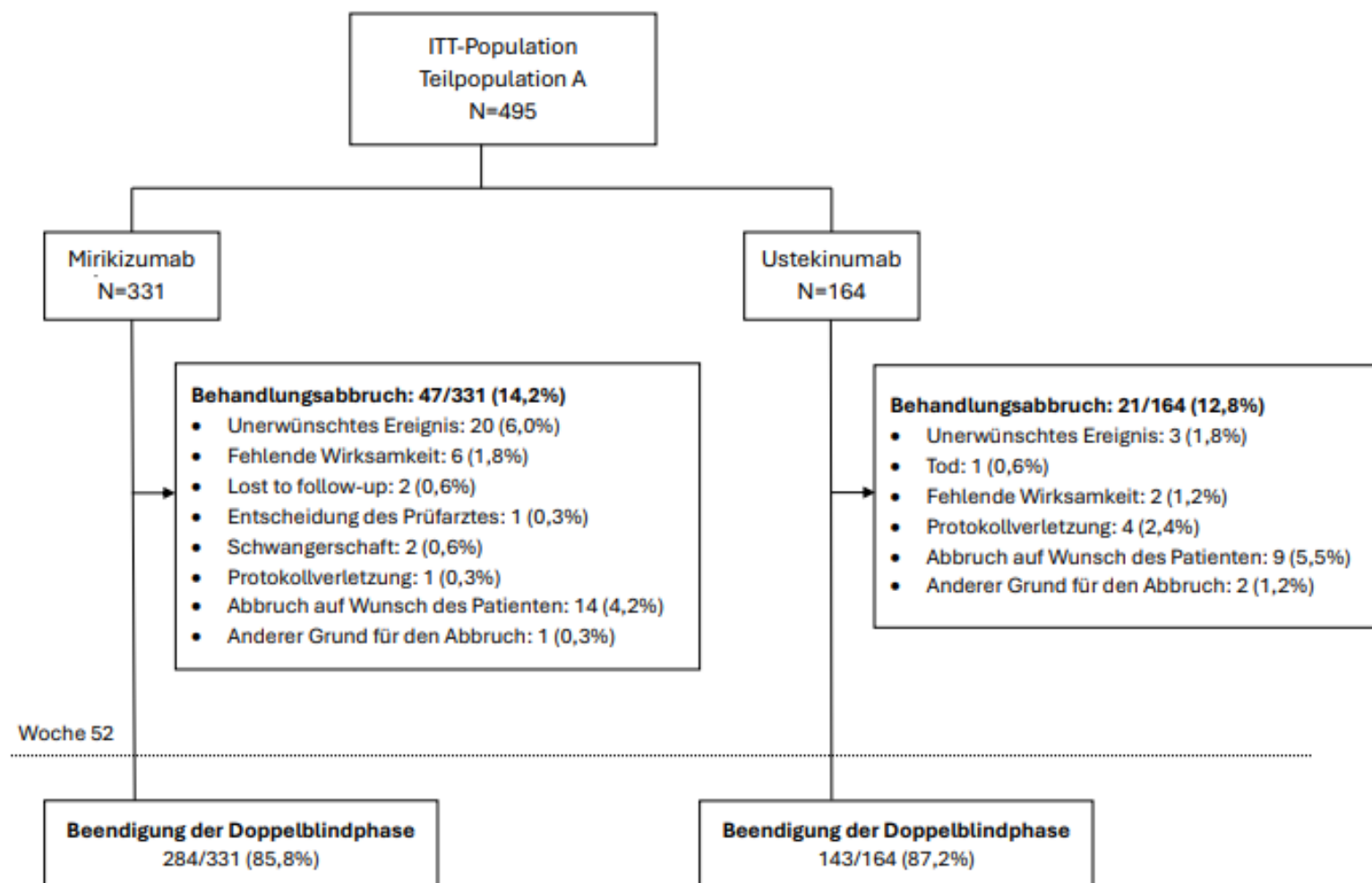


Abbildung 3: Patientenfluss der Teilpopulation A der Studie VIVID-1 Studie

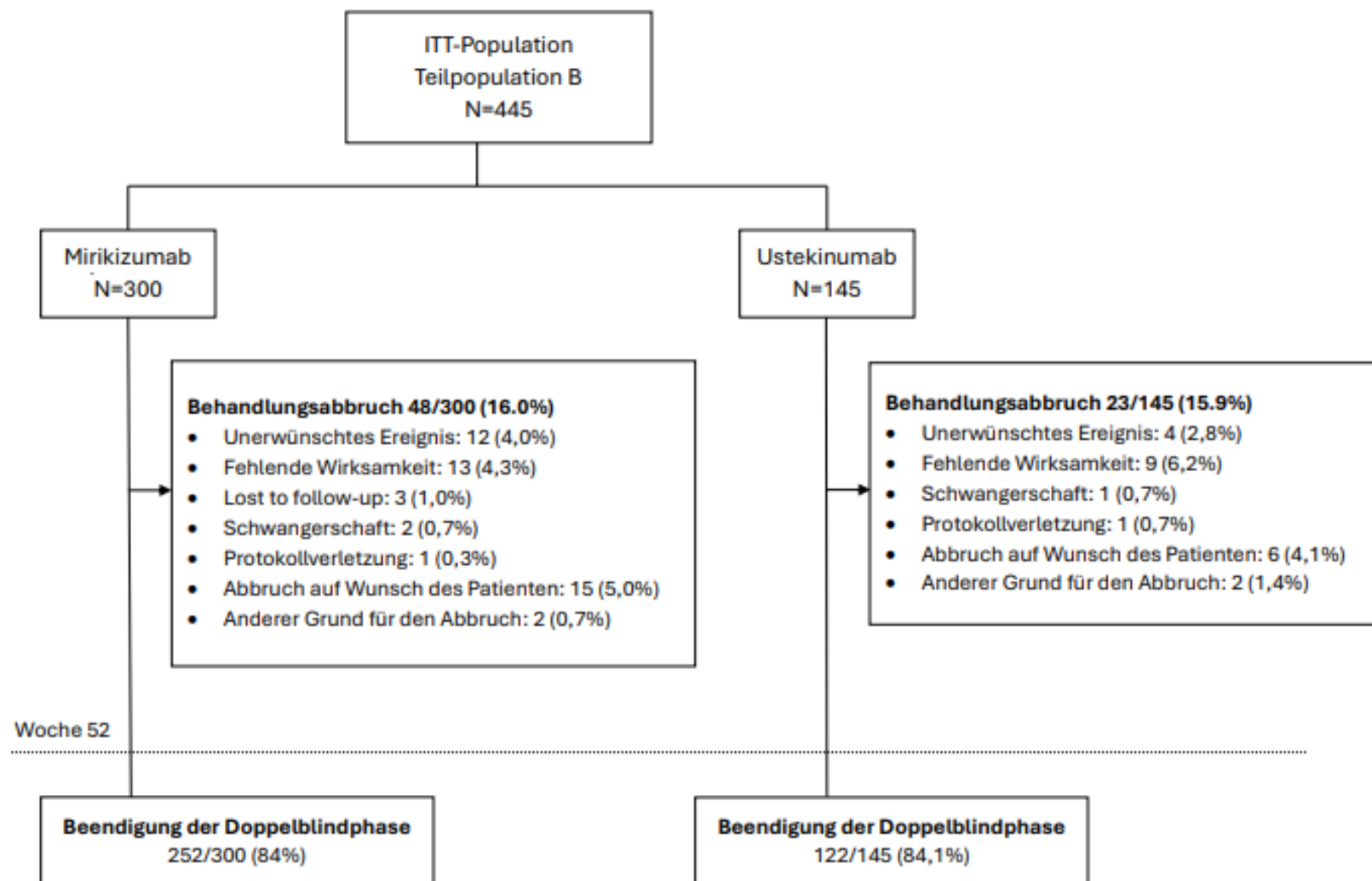


Abbildung 4: Patientenfluss der Teilpopulation B der Studie VIVID-1 Studie

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 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für VI-VID-1 Studie

Studie: VIVID-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll Amendment e vom 23. Februar 2022 [11]	A
Statistischer Analyseplan Version 2 vom 23. August 2023 [12]	B
Studienbericht vom 2. Februar 2024 [13]	C
Studienregistereinträge [109, 110]	D
Publikation, Ferrante et al. (2024) [111]	E

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:
A, B, C

Es handelt sich bei der VIVID-1 Studie um eine randomisierte, placebo- und aktiv-kontrollierte Doppelblindstudie mit einem Double-Dummy-Design.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt mit Hilfe eines IWRS erzeugt.

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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte mit Hilfe eines IWRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die VIVID-1 Studie ist eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design, um die Verblindung trotz Unterschieden hinsichtlich der Anwendung zwischen den Prüfpräparaten aufrecht zu erhalten. 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die VIVID-1 Studie ist eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design, um die Verblindung trotz Unterschieden hinsichtlich der Anwendung zwischen den Prüfpräparaten aufrecht zu erhalten. 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das Studienprotokolle und der SAP, Version 2 wurden vor dem vorliegenden Datenschnitt hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte umfassend überarbeitet. Mit diesen Änderungen wurde Feedback seitens der FDA entsprochen, so dass diese Änderungen

gerechtfertigt und nicht ergebnisgesteuert waren. Das Studienteam des Sponsors wurde bis zur primären Datenbanksperrung am 4. Oktober 2023 nicht entblindet.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der VIVID-1 Studie um eine randomisierte, placebo- und aktivkontrollierte Doppelblindstudie mit einem Double-Dummy-Design. Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt erzeugt. Die Zuteilung auf die Behandlungsarme erfolgte mit Hilfe eines IWRS. Folglich wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, und die Verdeckung der Gruppenzuteilung ist gewährleistet. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und die Prüfarzte waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Das Double-Dummy-Design gewährleistet, dass die Verblindung trotz Unterschieden hinsichtlich der Anwendung der Prüfpräparate erhalten bleibt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.
Daher wird das Verzerrungspotential 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:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit als UE erhoben und für die ITT-Population ausgewertet. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Klinische Remission – PRO2**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prä definierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Kortikosteroidfreie klinische Remission – PRO2**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Darm- und systemische Symptome - IBDQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Stuhlfrequenz – CDAI-SF**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Imperativer Stuhldrang – Urgency NRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. %

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: –Abdominelle Schmerzen – CDAI-AP

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist. Schmerzfreiheit (AP = 0) wurde bereits in einem früheren Verfahren im gegenständlichen Anwendungsgebiet untersucht [140] und liefert wichtige Informationen zum Behandlungseffekt, so dass eine Untersuchung dieses Endpunkts gerechtfertigt ist.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fatigue – FACIT-Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das 15% Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen ebenfalls nicht vor. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Depressionen – QIDS-SR-16**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prä definierte ITT-Population um fasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das 15% Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

☒ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Extraintestinale Manifestationen (EIM)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt, da nur Patienten in die Auswertung eingingen, die zu Baseline extraintestinale Manifestationen aufwiesen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da nur Patienten in die Auswertung eingingen, die zu Baseline extraintestinale Manifestationen aufwiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand – EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das 15% Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand - PGRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Konsistent zu anderen patientenberichteten Endpunkten wurde für den vorliegenden Endpunkt eine Responderanalyse durchgeführt. Das Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand – PGIC

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Konsistent zu anderen patientenberichteten Endpunkten wurde für den vorliegenden Endpunkt eine Responderanalyse durchgeführt. Das Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt.

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

☐ ja ☒ nein

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

Die Patienten füllten den PGIC elektronisch auf einem Tablet zu den Visiten in Woche 4, 8, 12 und 52 aus und bewerteten ihren Gesundheitszustand jeweils gegenüber Baseline. Dadurch kann ein Recall-Bias auftreten, da sich die Patienten über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr an ihren Gesundheitszustand erinnern müssen, um einen Vergleich ziehen zu können.

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. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Hinsichtlich der sonstigen endpunktübergreifenden Verzerrungen ergeben sich Unsicherheiten, da ein Recall-Bias bei einem Bewertungszeitraum von bis zu einem Jahr nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand – WPAI-CD (Aktivitätsbeeinträchtigung)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt dennoch nicht adäquat umgesetzt, da nur Patienten in die Auswertung eingingen, die zu Baseline berufstätig waren.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das 15% Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und

sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da nur Patienten, die zu Baseline berufstätig waren, bei der Analyse berücksichtigt wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: –Allgemeinbefinden – CDAI-GWB

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbus Crohn-assoziierte Operationen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Der Endpunkt ist im Protokoll und im SAP präspezifiziert, daher handelt es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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 Endpunktes erfolgte für die in den Studienunterlagen präspezifizierte ITT-Population. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fisteln**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da nur Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline bei der Analyse berücksichtigt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

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 nicht adäquat umgesetzt, da nur Patienten mit drainierenden Hautfisteln zu Baseline bei der Analyse berücksichtigt wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Das Verzerrungspotential wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsspezifische Lebensqualität - IBDQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das 15% Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die prädefinierte ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient die ihm zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Fehlende Werte wurden mittels Nonresponder Imputation (NRI) imputiert. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das 15% Responsekriterium und die dazugehörige Responderanalyse wurden post hoc definiert und sind daher nicht im SAP aufgeführt. Mit der Analyse wurde den 15% Responsekriterien der Dossievorlage entsprochen [48], so dass diese gerechtfertigt ist.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie im Double-Dummy-Design.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C

Die prädefinierte Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten haben, unabhängig davon, ob der Patient die zugewiesene Behandlung und das korrekte Prüfpräparat tatsächlich erhalten hat oder anderweitig nicht protokollgemäß behandelt wurde. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Sicherheitsanalysen und ist somit adäquat.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Ustekinumab wurde in der VIVID-1 Studie nach der i.v. Einzeldosis alle 8 Wochen s.c. und nicht wie empfohlen basierend auf der klinischen Beurteilung entweder alle 8 oder alle 12 Wochen verabreicht [113, 141]. Daher besteht die Möglichkeit, dass die Ergebnisse zur Sicherheit zu Ungunsten von Ustekinumab potenziell verzerrt sind.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung der Endpunkterheber war gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinsichtlich des festgelegten 8-Wochen-Dosierungsschemas von Ustekinumab ergeben sich Unsicherheiten hinsichtlich des Endpunkts Sicherheit.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

☐ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ☐ **ja**
- ☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
